# بیوشیمی هورمونها

## برای دانشجویان رشته

## ارشد بیوشیمی


**مؤلفین:**

**دکتر رضا حاجی حسینی**

**دکتر حبیب الله ناظم**



۱۳۹۲

# فصل ۱
# هورمون‌ها

آندوکرینولوژی یعنی توصیف علمی پدیده ارتباط سلول A و B در موجودات عالی که از طریق یک پیام رسان شیمیایی به نام هورمون صورت میگیرد. در بررسی این سیستم اجزای زیر را باید در نظر داشت:

الف)بررسی آناتومیکی سلول A و B و محیط آنها

ب)ساختمان شیمیایی پیام رسان

پ) جزئیات بیوسنتز هورمون تولید شده توسط سلول A

ت)بررسی مکانیسم سلول B که با استفاده از گیرنده وجود هورمون را تشخیص می دهد.

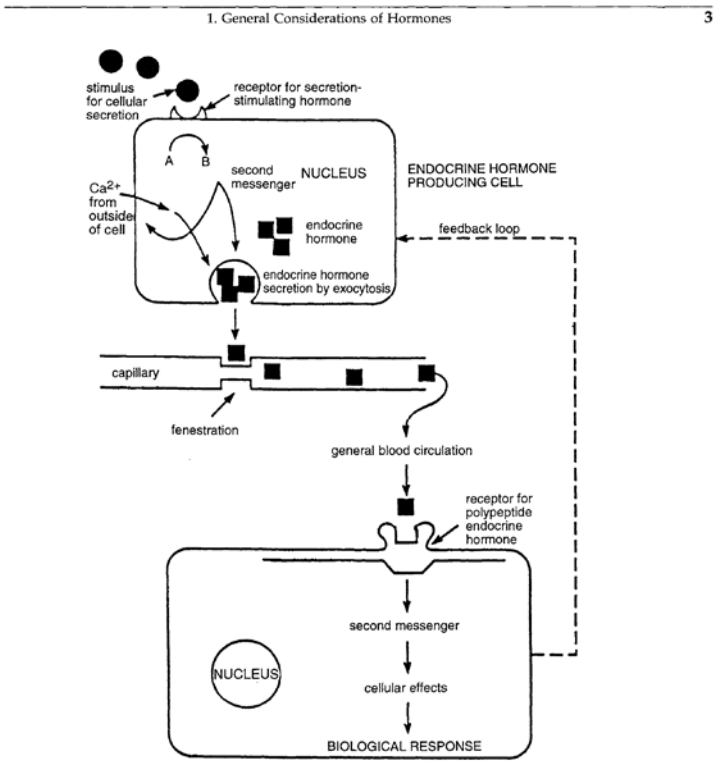
ث) نحوه عمل سلول B در تبدیل پیام هورمون به یک پاسخ بیولوژیکی.

ح)سلول B به چه صورت از طریق حلقه فید بکی با سلول A ارتباط برقرار می کند و میزان هورمون را کنترل می کند.

هورمون‌ها ترکیباتی شیمیایی‌اند که غدد درون‌ریز[1] می‌سازند و با پروسهٔ اگزوسیتوز وارد جریان خون می‌شوند و به اعضا یا بافت‌های خاصی به نام بافت‌های هدف انتقال می‌یابند تا عمل فیزیولوژی خود را به انجام برسانند. بافت هدف بافتی است که گیرندهٔ هورمونی ویژهٔ دریافت آن هورمون را داراست. در واقع، هورمون‌ها اثر خود را بر آنزیم‌ها اعمال می‌نمایند. این اثر ممکن است کمّی (تغییر بیان ژن سازندهٔ آنزیم)، یا

1. endocrine glands

کیفی (تغییر فعالیت آنزیم) باشد. هورمون‌های محلول در چربی عمدتاً از طریق کمّی و هورمون‌های محلول در آب از طریق کیفی باعث تغییر فعالیت آنزیم‌های مسئول انجام یک واکنش می‌شوند. (شکل ۱,۱)




شکل ۱,۱:نمایی از سیستم آندوکرین

۱,۱ طبقه‌بندی هورمون‌ها

انواع طبقه‌بندی هورمون‌ها به شرح زیر است.

الف) طبقه‌بندی بر اساس فاصلهٔ محل تولید تا بافت هدف

۱. آندوکرین (درون‌ریز): فاصلهٔ محل تولید تا بافت هدف زیاد است.

۲. پاراکرین: سلول تولیدکننده مجاور سلول هدف است.
۳. اتوکرین: سلول تولیدکننده همان سلول هدف است.

ب) طبقه‌بندی بر اساس ساختمان شیمیایی هورمون و محل گیرنده

– محلول در آب (گیرندهٔ غشایی)
۱. مشتق از اسید آمینه: کاته‌کولامین‌ها
۲. پپتید: انسولین، گلوکاگون، CRH
۳. پروتئین: هورمون رشد، پرولاکتین
۴. گلیکوپروتئین: FSH، LH، TSH، HCG

– هورمون‌های محلول در آب براساس سازوکار از نوع پیامبر دوم
۱. cAMP، ACTH، TSH، FSH، LH، CRH، HCG، MSH، PTH، ADH، سوماستاتین، گلوکاگن، گیرنده‌های بتا– آدرنرژیک
۲. cGMP، ANF[1] و NO (اکسیدنیتریک)
۳. فسفاتیدیل اینوزیتول یا کلسیم یا هر دو: ADH، GnRH، TRH، PDGF
۴. گیرندهٔ $a_1$آدرنرژیک، گاسترین، اکسی‌توسین، گیرندهٔ موسکارینی، استیل کولین
۵. کیناز یا فسفاتاز: GH، PDGF، $IGF_I$، $IGF_{II}$، پرولاکتین، انسولین، هورمون رشد، اریتروپویتین

محلول در چربی (گیرندهٔ درون‌سلولی)
۱. تیروئیدی
۲. استروئیدی

ج) طبقه‌بندی بر اساس غدهٔ ترشح‌کننده
۱. هورمون‌های تیروئید
۲. هورمون‌های هیپوفیز
۳. هورمون‌های هیپوتالاموس
۴. هورمون‌های تخمدان

1. atrial natriuretic factor

۵. هورمون‌های بیضه

د) طبقه‌بندی بر اساس عملکرد بیوشیمیایی

۱. هورمون‌هایی که بر متابولیسم مواد سه‌گانه عمل می‌کنند، مانند انسولین، گلوکاگن، هورمون رشد، آدرنالین، کورتیزول

۲. هورمون‌هایی که بر متابولیسم آب و مواد معدنی عمل می‌نمایند، مانند آلدوسترون، کلسی‌تریول، PTH، ADH

۳. هورمون‌هایی که بر فعالیت غدد جنسی تأثیر دارند، مانند FSH، LH، پروژسترون، تستوسترون

**شکل ۱.۱**

## ۲.۱ ساختمان شیمیایی هورمون‌ها

هورمون‌ها براساس ساختمان شیمیایی‌شان به سه دستهٔ زیر تقسیم می‌شوند: استروئیدها، پلی‌پپتیدها و مشتقات آمینواسید، و اسیدهای چرب.

همان‌طور که گفتیم هورمون‌ها در غدد درون‌ریز ساخته و با فرایند اگزوسیتوز وارد جریان خون می‌شوند. چنانچه هورمونی از نوع پلی‌پپتیدی باشد، مشکل انتشار آن به فضای خارج سلولی غده و سپس به جریان خون پیش می‌آید. سوراخ‌ها یا شبکه‌های ریز موجود، در حل این مشکل کمک می‌کنند.

هورمون با ورود به جریان خون، به‌سوی سلول هدف پیش می‌رود و به گیرنده‌های خود در سطح غشای سلول (مانند هورمون‌های پلی‌پپتیدی و بعضی هورمون‌های مشتق‌شده از آمینواسیدها)، یا گیرنده‌های خود در سیتوپلاسم یا هستهٔ سلول (هورمون‌های استروئیدی) متصل می‌شود.

هورمون‌های تیروئیدی نیز وارد سلول هدف می‌شوند و با گیرندهٔ[1] خاص خود در داخل هستهٔ سلولی تماس برقرار می‌کنند. گیرندهٔ کاتگولامین‌ها در غشای سلولی قرار دارد.

هورمون‌هایی که ساختمان پپتیدی دارند ممکن است یک تری‌پپتید و یا پپتیدهای با

1. reseptor

تعداد زیادتری اسید آمینه باشند، از جمله ADH با ۹ اسید آمینه، گلوکاکن با ۲۹ اسید آمینه، ACTH با ۳۹ اسید آمینه، پاراتیروئید با ۸۴ اسید آمینه، و GH با ۱۹۱ اسید آمینه.
گروه سوم هورمون‌های پپتیدی، هورمون‌های گلیکوپروتئینی‌اند، مانند TSH، FSH، LH، و HCG. این هورمون‌ها علاوه بر زنجیر پپتیدی، ریشهٔ کربوهیدراتی نیز دارند که در بروز خواص فیزیولوژی آن‌ها نقش اصلی را به‌عهده دارد.

## ۳,۱ بیوسنتز هورمون‌ها

هورمون‌ها ممکن است به‌صورت ملکول‌های تکمیل‌یافته و فعال در غدد درون‌ریز ساخته و از آن ترشح شوند، مانند هورمون‌های آلدوسترون، هیدروکورتیزول، استرادیول، $T_3$ و کاتگولامین‌ها. برخی دیگر از هورمون‌ها ابتدا به‌صورت ملکول‌های پیش‌ساز و غیرفعال ساخته می‌شوند، سپس با تغییراتی که در ساختمان آن‌ها رخ می‌دهد به‌صورت هورمون تکمیل‌یافته و فعال درمی‌آیند، مانند هورمون انسولین که به‌صورت پروانسولین در سلول‌های β (بتا) از جزایر لانگرهانس لوزالمعده ساخته و ذخیره می‌شود.
یک ژن واحد، POMA[1] را با ۲۸۵ اسیدآمینه می‌سازد. این ملکول پپتیدی بر اثر تقسیم در مراحل بعدی هورمون‌های ACTH، α- MSH، β- MSH، بتا-لیپوتروپین، و بتا-آندورفین را آزاد می‌کند.
تیروگلوبولین در فولیکول‌های غدهٔ تیروئید وجود دارد. این پروتئین در بین ۵۰۰۰ اسید آمینهٔ خود تنها حاوی ۱۱۵ ریشهٔ تیروزین است که تعداد اندکی از آن‌ها یُددارند. برای آزادشدن این چند ملکول هورمون تمام ملکول تیروگلوبولین می‌بایست هیدرولیز و تجزیه شود. در هیپوفیز، تیروکسین $T_4$ که از تیروئید ترشح می‌شود با از دست دادن یک اتم ید برای مهار TSH، به $T_3$ بدل می‌شود که هورمون فعال‌تری است (در کبد هم همین‌طور است). تستوسترون در بافت اعضای فرعی تناسلی به دی‌هیدروتستوسترون تبدیل می‌شود. و بالاخره DHEA که در غدد فوق‌کلیوی ساخته می‌شود ابتدا در کبد به آندرستن‌دیون و سپس در بافت چربی یا پوست به تستوسترون و یا استرادیول تبدیل می‌گردد.

1. pro – opiomelanolortin

## ۴.۱ انتقال پلاسمایی هورمون‌ها

در پلاسما هورمون‌های استروئیدی و هورمون‌های تیروئیدی با یک پروتئین حامل مانند آلبومین و یا گلوبولین‌های خاصی پیوند می‌یابند و بدین‌گونه به‌طرف بافت‌های محیطی و بافت‌های هدف پیش می‌روند. میل ترکیبی بیشتر هورمون‌ها با آلبومین بسیار کم و پیوند آن‌ها ضعیف و غیراختصاصی است، در حالی‌که هر هورمون قادر است با پیوندی پایدارتر با یک گلوبولین خاص خود ترکیب شود.

هورمون تا زمانی که در پیوند با پروتئین حامل باشد غیرفعال است، تجزیه نمی‌شود، و از کلیه‌ها دفع نمی‌شود. به همین دلیل نیمه‌عمر پلاسمایی هورمون‌های پپتیدی، همین‌طور کاتکولامین‌ها که در پلاسما آزادند و با پروتئین حامل پیوندی ندارند چند دقیقه‌ای بیش نیست. نیمه‌عمر هورمون‌های استروئیدی چندین ساعت و نیمه‌عمر هورمون‌های تیروئیدی چند روز است.

## ۵.۱ بافت‌های هدف

هر هورمون ممکن است یک یا چند بافت هدف داشته باشد. مثلاً غدهٔ تیروئید تنها بافت هدف برای هورمون TSH از هیپوفیز قدامی است. درصورتی‌که هورمون انسولین چندین بافت هدف دارد، به‌طوری‌که نتیجهٔ اثر این هورمون در بافت عضلانی افزایش عمل جذب و اکسیداسیون گلوکز، در بافت چربی تسریع عمل چربی‌سازی، در بافت کبدی و سلول‌های لنفوسیت انتقال بیشتر اسیدهای آمینه به داخل سلول، و در کبد و عضله افزایش عمل پروتئین‌سازی است.

## ۶٫۱ نحوهٔ تنظیم تولید و ترشح هورمون‌ها

گرچه نقش اصلی در تنظیم میزان تولید و ترشح هورمون‌ها را از یک طرف غدهٔ ترشح‌کننده و از طرف دیگر بافت هدف به‌عهده دارد، ارتباط این‌ها به کمک ترکیبات واسطی که حامل پیام‌ها از بافت هدف برای غدهٔ ترشح‌کننده‌اند برقرار می‌شود. ترکیبات واسط به دو طریق عمل خود را انجام می‌دهند:

$$\text{positive feedback} = \beta \qquad \text{negative feedback} = \alpha$$

برای مثال، در تنظیم منفی، افزایش غلظت گلوکز در خون (پس از صرف غذا) موجب ترشح بیشتر انسولین می‌گردد و انسولین بر بافت‌های مختلف اثر می‌کند و جذب و مصرف گلوکز در این بافت‌ها را تسریع می‌نماید.
نمونه‌ای از تنظیم مثبت نیز استرادیول و پروژسترون است که غلظت زیاد آن‌ها در خون به ترشح سریع و زیاد هورمون LH از هیپوفیز قدامی می‌انجامد. غلظت زیاد هورمون LH بر فولیکول‌های دوگراف در تخمدان‌ها اثرمی‌گذارد و تخمک‌گذاری[1] و تشکیل جسم زرد[2] و در نهایت ادامهٔ تولید و ترشح هورمون‌های استرادیول و پروژسترون را سبب می‌شود.

## ۷.۱ پروتئین‌های گیرنده

تمام هورمون‌ها برای انجام نقش بیولوژیکی خود ابتدا با پروتئین گیرندهٔ خاصی در غشا یا داخل سلول پیوند می‌یابند. بافت هدف بافتی است که دست‌کم حاوی یک گیرنده برای هورمون مربوط باشد. هر گیرنده دو جایگاه فعال دارد؛ یکی جایگاه فعال گیرنده که شناسایی و برقراری پیوند با هورمون را برعهده دارد؛ و دیگری جایگاه فرستندهٔ پیام‌های بیولوژیکی با پیام‌هایی که در نهایت با تغییر فعالیت یک یا چند آنزیم خاص، تنظیم اعمال داخل سلولی را برعهده دارند. گیرندهٔ هورمون‌های پپتیدی، پروتئینی، و گلیکوپروتئینی در غشاهای سلولی و گیرندهٔ هورمون‌های استروئیدی و تیروئیدی به ترتیب در سیتوپلاسم و هستهٔ سلول هدف قرارگرفته‌اند.
لازم به ذکر است که تعداد گیرنده در سلول ثابت نیست و با چرخهٔ سلولی یا حالت‌های مختلف سلول تغییر می‌کند. به‌همین دلیل ممکن است میزان پاسخگویی سلول به هورمون کم و زیاد شود یا حتی از بین برود.

### ۱.۷.۱ تنظیم فعالیت گیرنده

تعداد و نیز فعالیت گیرنده در سلول هدف متغیر است و متناسب با نیازهای فیزیولوژی

1. ovulation
2 . leuteinization

سلول تنظیم می‌شود. همچنین، برخی بیماری‌ها و یا داروها نیز بر تعداد و فعالیت گیرنده تأثیر می‌گذارند. پژوهش‌های اخیر نشان داده گیرنده‌های موجود در غشای سلول تحت تأثیر هورمون‌های بتا-آدرنرژیک[1] قراردارند. پس از مدتی حساسیت خود را از دست می‌دهند و بر اثر افزایش بیشتر هورمون دیگر قادر به فعال‌کردن آدنیلات سیکلاز نیستند. سلول هدف ممکن است بر اثر عوامل زیر حساسیت خود را در برابر هورمون از دست بدهد.

اول اینکه، ملکول‌های گیرنده از سطح غشا به داخل سلول بازگردند[2]. بدیهی است خارج‌شدن هورمون از محیط سلول هدف، بازگشت گیرنده را به سطح غشای سلولی و حساسیت مجدد سلول در برابر هورمون را به دنبال خواهد داشت.

دوم اینکه، گیرنده بدون اینکه تغییر مکان دهد و یا از تعداد آن کاسته شود، بر اثر واکنش‌های فسفریلاسیونی (تغییرات در اتصال‌های کووالانس) که وابسته به سیستم AMPC است حساسیت خود را از دست می‌دهد و دیگر قادر به فعال‌کردن آنزیم آدنیلات سیکلاز نیست.

### ۲.۷.۱ بیماری‌های ناشی از اختلالات گیرنده

تاکنون سه گروه بیماری در رابطه با گیرنده‌ها شناسایی شده‌اند. عامل اصلی بروز این دسته از بیماری‌ها وجود آنتی‌کر ضد گیرنده در بدن است.

**الف)** بیماری مقاومت در برابر انسولین (acanthosis nigricans). در این بیماری پادتن با گیرنده ترکیب می‌شود و از پیوند انسولین با آن ممانعت می‌نماید. همین‌طور در بیماری آسم (تنگی نفس) ترکیب‌شدن پادتن با گیرنده مانع پیوند هورمون بتا– آندرنرژیک با آن می‌گردد.

**ب)** نوعی پرکاری غدهٔ تیروئید یا هیپروتیروئیدی (graves disease). در این بیماری ترکیب پادتن با گیرنده هورمون TSH کمپلکسی ایجاد می‌نماید و از این راه اثر هورمون TSH تشدید و موجب پرکاری تیروئید می‌شود.

**ج)** نوعی فلج مزمن عضلانی (myasthenia gravis). در این بیماری

1. β- adrenergic
2. down regulation

ترکیب‌شدن پادتن با گیرندهٔ استیل‌کولین مانع اثر استیل‌کولین در اتصال بزوموسکولار می‌شود و فلج عضلانی پدید می‌آورد و یا تعداد گیرنده‌های نارس را زیاد می‌کند که قادر به پیوند با هورمون استیل‌کولین نیستند. در این گروه اثری از پیوند هورمون– گیرنده نیست (شاید به دلیل فقدان گیرنده یا معیوب‌بودن آن). دیابت بی‌مزهٔ نفروژنیک که علت آن فقدان احتمالی گیرندهٔ هورمون ADH است و نیز بیماری پزودوهیپوپاراتیروئیدی که به علت فقدان گیرندهٔ هورمون PTH بروز می‌کند از این نوع‌اند.

از دیگر بیماری‌های این گروه، Obesity و Diabet II است. در این بیماری گیرنده به‌خودی خود جابه‌جا و از سطح غشای سلول‌های هدف (بافت چربی، عضله، کبد) دور می‌شود. در نتیجه، تعداد آن‌ها در سطح غشا کاهش می‌یابد، به‌طوری که با وجود زیادبودن غلظت انسولین در خون غلظت گلوکز در خون افزایش می‌یابد.

## ۸.۱ طرز عمل هورمون‌ها

هورمون‌ها را بر مبنای مکان قرارگرفتن گیرندهٔ آن‌ها در سلول هدف به دو گروه تقسیم می‌کنند:

**گروه اول: گیرندهٔ درون‌سلولی**[1]. گیرندهٔ این هورمون‌ها در داخل سلول هدف قرار گرفته است. این هورمون‌ها همگی از کلسترول مشتق شده‌اند، به‌استثنای هورمون‌های تیروئیدی که از مشتقات آمینواسیدی‌اند. گلوکوکروتیکوئیدها، مینرالوکورتیکوئیدها، استروژن‌ها، پروژسترون‌ها، آندروژن‌ها، $T_3$ و $T_4$، و کلی‌تریول $1,25(OH)_2D_3$ از این نمونه‌هایند.

**گروه دوم: گیرندهٔ بیرونی**[2]. گیرندهٔ این هورمون‌ها در غشای سلول هدف قرار گرفته است. در این هورمون‌ها کمپلکس «هورمون گیرنده» به کمک ترکیبات واسطی که پیامبر دوم نامیده می‌شوند (هورمون پیامبر اول است) عمل می‌کنند. هورمون‌های گروه دوم را می‌توان براساس نوع پیامبر دوم به سه دسته تقسیم کرد:

1. intracellular receptor
2. surfaces receptor

۱. دستهٔ A. در این هورمون‌ها AMP حلقوی پیامبر دوم است، از آن جمله ACTH، LH، TSH، HCG، MSH، LPH (لیپوتروپین)، Angiotensisn II، ADH، PTH، کلسی‌تونین، گلوکاکن، کاتکول‌آمین‌های بتا- آدرنرژیک، $\alpha_2$آدرنرژیک کاتکول‌آمین‌ها، سوماتوستاتین، CRH، اوپیوئیدها.

۲. دستهٔ B. پیامبر دوم در این دسته یون کلسیم ($Ca^{++}$) و یکی از مشتقات فسفاتیدیل به اینوزیتول است، از جمله در وازوپرسین، TRH (تیروتروپین) $\alpha_1$آدرنرژیک، آنژیوتنسین II، و $G_nRH$. در استیل‌کولین (موسکارین) هنوز پیامبر دوم به‌خوبی شناخته نشده، اما به نظر می‌آید این هورمون آثار متابولیسمی خود را با سازوکاری متفاوت و هنوز ناشناخته انجام می‌دهد، مثل انسولین، II، I، IGF[1]، GH، PRL (پرولاکتین)، CS[2]، NGF[3]، EGF[4]، FGF[5]، اکسی‌توسین.

Comment [DU۱]: آیا درست است؟

### ۱،۸،۱ طرز عمل هورمون‌های گروه اول

این هورمون‌ها به دو گروه تقسیم می‌شوند.

**الف) هورمون‌های استروئیدی**، که از کلسترول مشتق می‌شوند و کم و بیش خواص لیپیدی دارند، از غشای تمامی سلول‌ها به آسانی عبور می‌کنند، و با گیرندهٔ خود که میل ترکیبی بسیار زیادی دارند پیوند می‌یابند. کمپلکس استروئید– گیرنده تحت شرایط خاصی از درجه حرارت و غلظت نمکی فعال می‌شود. بر اثر تغییراتی که در اندازه، شکل فضایی، و بار الکتریکی آن ایجاد می‌شود، توانایی پیوند با کروماتین سلول را پیدا می‌کند و سرانجام پیوند کمپلکس فعال‌شده با جایگاه خاصی از رشتهٔ DNA و در مرحلهٔ رونویسی صورت می‌گیرد.

**ب) هورمون‌های تیروئیدی**. گیرندهٔ این هورمون فقط در هستهٔ سلول هدف وجود دارد. در سطح DNA و در مرحلهٔ رونویسی و ساخته‌شدن mRNA

1. insulinlike
2. chorionic somatomammotropin
3. nervegrowth factor
4. epiderma growthfactor
5. fibroblast growth factor

و سرانجام سنتز پروتئین‌های خاصی مانند هورمون رشد، آنزیم مالیک و آنزیم اسید چرب‌ساز شرکت دارند.

### ۲،۸،۱ طرز عمل هورمون‌های گروه دوم

این هورمون‌ها را در دو دستهٔ A و B بررسی می‌کنیم.

#### *الف) دستهٔ A*

پیامبر دوم این دسته از هورمون‌ها AMP حلقوی است. cAMP به کمک آدنیلات سیکلاز از ATP مشتق می‌شود. این هورمون‌ها ممکن است بر آنزیم آدنیلات سیکلاز اثر محرک ($H_s$) یا مهارکننده ($H_i$) داشته‌باشند (جدول ۱،۱).

**جدول ۱.۱** هورمون‌های مهارکننده و تحریک‌کنندهٔ آدنیلات سیکلاز

| هورمون‌های مهارکنندهٔ آدنیلات سیکلاز ($H_i$) | هورمون‌های تحریک‌کنندهٔ آدنیلات سیکلاز ($H_s$) |
|---|---|
| سورماتو استاتین | گلوکاکن |
| آنژیوتالین II | بتا-آندرنرژیک‌ها |
| $\alpha_2$ آندرنرژیک‌ها | ACTH |
| اوپیوئیدها | CRH |
| | LH |
| | FSH |
| | ADH |
| | PTH |
| | hCG |
| | MSH |
| | MSH |
| | LPH |
| | کلسی تونین |

[DU ۲Comment]: این عناوین را در ذیل چه عنواني قراردهم؟

## آنزیم آدنیلات‌سیکلاز

به‌منظور کنترل فعالیت آنزیم آدنیلات‌سیکلاز، در غشای سلول‌ها دو نوع پروتئین تنظیمی وجود دارد. این پروتئین‌ها هر دو وابسته به GTPاند. یکی از آن‌ها اثر محرک‌کننده ($G_s$) و دیگری اثر بازدارنده ($G_i$) دارند. از نظر ساختمانی هر یک از این پروتئین‌ها یک ترایمرند که از سه واحد پپتیدی کوچک‌تر به نام واحدهای $\alpha$، $\beta$، و $\gamma$ تشکیل شده‌اند. این دو پروتئین تنظیمی بر آنزیم آدنیلات‌سیکلاز، که در جدار داخل سیتوپلاسمی غشا قرار گرفته، اثرمی‌گذارند و فعالیت آن را تحریک یا مهار می‌کنند. آنزیم آدنیلات‌سیکلاز نیز به نوبهٔ خود و در حضور یون $Mg^{++}$ واکنش تبدیل ATP به cAMP را در داخل سیتوپلاسم کاتالیز می‌نماید.

پیوند هورمون‌های $H_s$ و $H_i$ با گیرنده‌های $R_s$ و $R_i$ به ترتیب پروتئین‌های ناظم $G_s$ و $G_i$ را فعال می‌کند. این واکنش به کمک یک ملکول GTP و در حضور یون $Mg^{۲+}$ انجام‌پذیر است و تشکیل کمپلکس فعال $a_s$- GTP و $a_i$ – GTP و جداشدن دو واحد پپتیدی $\beta$ و $\gamma$ از پروتئین ناظم را به دنبال دارد.

[DU ۲Comment]: آیا درست است؟

واحدهای $a_s$ و $a_i$ هر دو خاصیت آنزیمی GTP – ase نیز دارند و قادرند با هیدرولیز GTP و تبدیل آن به GDP کمپلکس‌های فعال $a_s$ – GTP و $a_i$ – GTP را تجزیه و مجدداً به تری‌مرهای غیرفعال اولیه مبدل سازند. به‌نظر می‌آید که هر دو پروتئین ( , GTP $a_i$ – $a_s$ – GTP) به‌طور غیررقابتی و در جهت مخالف بر آنزیم اثر می‌کنند و میزان فعال یا غیرفعال‌شدن آنزیم برآیندی از اثر آن‌هاست.

## پروتئین کینازها

در پروکاریوت‌ها cAMP با پروتئین خاصی به نام CRP[1] پیوند می‌یابد. کمپلکس حاصل مستقیماً روی رشتهٔ DNA قرارمی‌گیرد و در تنظیم واکنش‌های پروتئین‌سازی سلول تأثیر می‌گذارد. در اوکاریوت‌ها cAMP با یک پروتئین تترامر به نام پروتئین کیناز پیوند می‌یابد.

پپتید Regulator

1. Catabolitc Regulatory Protein

$$۴cAMP + R_۲C_۲ \rightleftharpoons ۲(R - ۲_C\ AMP)^{+۲C} + ۲C$$

واحد کاتالیزکنندهٔ فعالیت آنزیمی دارد  C کاتالیزشده

۲C واحد کاتالیزکنندهٔ آنزیمی است که در حضور یون $Mg^{۲+}$ انتقال ریشهٔ فسفات از ATP از عوامل OH اسیدهای آمینهٔ سرین و ترئونین در پروتئین‌های مختلف را کاتالیز می‌کند.

### *فسفوپروتئین‌ها*

به‌نظر می‌آید تمامی آثار متابولیسمی cAMP در سیتوپلاسم سلول‌های اوکاریوت از طریق واکنش‌های فسفریلاسیون پروتئین‌ها یا واکنش‌های عکس یعنی جداشدن ریشهٔ فسفات از پروتئین فسفریله‌شده[1] انجام می‌گیرد.

آثار بیوشیمی cAMP در واکنش‌های استروئیدسازی، متابولیسم قندها و چربی‌ها، رشد سلول‌ها، اثر تنظیم‌کننده در سطح ژن، و همانندسازی به کمک پروتئین کینازهای خاص، فسفاتازهای خاص، یا حتی سوبستراهایی انجام می‌پذیرد که قابل فسفریله‌شدن باشند.

### *فسفو دی‌استرازها*

سلول‌های هدف قادرند اثر بیولوژی هورمون‌ها را که با افزایش cAMP در سیتوپلاسم آن‌ها آغاز شده به راه‌های گوناگون متوقف نمایند. یکی از این راه‌ها هیدرولیز cAMP (پیامبر دوم) به کمک آنزیم فسفودی‌استراز است. استیل‌کولین با افزایش فعالیت فسفودی‌استراز موجب کاهش غلظت cAMP در سلول‌های تیروئید می‌گردد. عکس آن، مشتقات متیله‌گزانتین (کافئین) با مهار عمل فسفودی‌استراز به افزایش غلظت cAMP در داخل سلول‌های هدف و طولانی‌شدن اثر هورمون مربوط می‌انجامد.

### *فسفوپروتئین فسفاتازها*

یکی از راه‌های متوقف‌ساختن اثر هورمون‌ها واکنش جداسازی ریشهٔ فسفات از فسفوپروتئین (دفسفوریلاسیون) است که به کمک آنزیم‌های فسفوپروتئین فسفاتاز

1. dephosphoylation

انجام می‌گیرد. جالب اینکه فعالیت فسفاتازها نیز خود با واکنش‌های فسفوریله‌شدن یا دفسفوریله‌شدن قابل تنظیم است.

### ب) دستهٔ *B*

هورمون‌هایی که پیامبر دوم آن‌ها کلسیم و یا فسفاتیدیل اینوزیتید است.

**[DU ۴Comment]:** توضیح بیشتري نیاز ندارد.

# فصل ۲
# هورمون‌های هیپوتالاموس و هیپوفیز

## ۱.۲ هورمون‌های هیپوتالاموس

هورمون‌های آزادکننده در نواحی مختلف هیپوتالاموس ساخته می‌شوند. در کل، می‌توان گفت هورمون‌های آزادکننده پلی بین فعالیت الکتریکی و شیمیایی نواحی‌ای از سیستم عصبی مرکزی (CNS) یا سیستم لمبیک و شروع آبشار شیمیایی یا هورمونی پیام‌هایی‌اند که هیپوتالاموس، هیپوفیز، و دیگر اندام‌های ترشح‌کنندهٔ هورمون‌های نهایی این سیستم ترشح می‌کنند.

تعداد زیادی از آن‌ها کمتر از ۱۰آمینواسید با نیمه‌عمری کوتاه در سرم‌اند. هورمون‌های آزادکننده‌ای که به تازگی تعیین هویت شده‌اند وزن مولکولی بالاتری دارند. تعداد کمی از آن‌ها ممکن است مشتقات آمینواسیدها باشند. هورمون‌های نهایی در یک آبشار آثار روش‌مند و مرتبط با عملکرد هورمون را در سطح کل ارگانیسم ایجاد می‌کنند. مسیر کلی سیستم را در شکل ۱.۲ مشاهده می‌کنید.

**شکل ۱.۲**

سیگنال داخلی یا خارجی زنجیره‌ای از وقایع را شروع می‌کند. نمونه‌ای از سیگنال خارجی، صدای ناگهانی و بلند است که سازوکار استرس را فعال می‌کند. نمونه‌ای از سیگنال داخلی، پایان حاملگی و شروع زایمان است. فرایند زایمان با ساعت بیولوژیکی شروع می‌شود که آغاز آزاد شدن هورمون آزادکنندهٔ خارجی از هیپوتالاموس جنین را

به‌دنبال دارد. زنجیرهٔ وقایع بعدی به آزاد شدن کورتیزول از بخش قشری غدهٔ آدرنال جنین که غدهٔ هدف است می‌انجامد. این هورمون نهایی مسئول اعمالی است که انقباض رحم و خروج جنین را سبب می‌شود.

علایم داخلی یا خارجی اغلب به‌واسطهٔ سیستم لمبیک یا سایر سیستم‌های مغزی به تولید پیام‌های شیمیایی یا الکتریکی در هیپوتالاموس می‌انجامد. این پیام‌ها ممکن است به دپلاریزه شدن انتهای عصب و در نتیجه ترشح و آزاد شدن هورمون‌ها بینجامند. این هورمون‌ها از طریق نفوذ به دیوارهٔ نازک رگ‌ها به گردش خون محلی وارد می‌شوند و از طریق سیستم مجاری هیپوتالاموس- هیپوفیز به هیپوفیز قدامی انتقال می‌یابند (شکل ۲,۲).

**شکل ۲.۲**

هورمون‌های آزادکننده به گیرندهٔ اختصاصی خود در غشای سلولی هیپوفیز قدامی متصل می‌شوند. این اتصال زنجیره‌ای از وقایع را شروع می‌کند که افزایش یون‌های کلسیم داخل سلولی را به‌دنبال دارد. این فرایند با آزاد شدن هورمونی که از قبل در هیپوفیز قدامی ساخته شده دنبال می‌شود. این هورمون به جریان خون آزاد می‌شود و به رگ‌های خونی نزدیک به گردش خون بدن نفوذ می‌کند. سپس، هورمون به گیرندهٔ خود در غشای سلول هدف متصل می‌شود. در سلول هدف زنجیره‌ای از وقایع رخ می‌دهد، نظیر وقایعی که به هنگام استقبال هورمون آزادکننده در هیپوفیز قدامی به‌وقوع می‌پیوندد و هورمون نهایی آزاد می‌شود.

هورمون نهایی در بسیاری از بافت‌ها گیرنده دارد و پاسخ روش‌مند به هورمون را در پی‌دارد. هنگامی که حداکثر ترشح هورمون نهایی در پاسخ به سیگنال اولیه اتفاق می‌افتد یک سری واکنش‌های بازخورد منفی به وقوع می‌پیوندد که در هر قسمتی از سطوح سازوکار آبشاری عمل می‌کنند. عموماً، هورمون‌های هیپوفیز قدامی بر سلول‌های ترشحی هیپوتالاموس که هورمون‌های آزادکننده را ترشح می‌کنند اثر بازخوردی دارند و مانع از ترشح بیشتر هورمون از آن‌ها می‌شوند. این سازوکار را گیرندهٔ غشای سلول‌های هیپوتالاموسی به منظور تنظیم هورمون‌های هیپوفیز قدامی به انجام می‌رساند.

به‌دنبال اتصال هورمون یک سری واکنش روی می‌دهد که نتیجهٔ آن کاهش ترشح

هورمون‌های آزادکنندهٔ هیپوتالاموسی است. این واکنش بازخوردی که هیپوفیز قدامی را به هیپوتالاموس متصل می‌کند حلقهٔ بازخوردی کوتاه نامیده می‌شود. دیگر سازوکارهای مهم بازخورد منفی بین هورمون نهایی و ساختارهای بالاتر از آن در آبشار رخ می‌دهد (شکل ۱.۲). این سازوکارهای سیستم بازخورد منفی حلقهٔ بلند[1] است که در سطح هیپوفیز قدامی، هیپوتالاموس، و CNS، و با گیرنده‌های هورمون‌های نهایی صورت می‌گیرد.

بعد از اتصال لیگاند، هورمون نهایی ترشح بیشتر هورمون‌ها را از هیپوفیز قدامی و هیپوتالاموس قطع می‌کند. در بعضی موارد نیز باعث خنثی شدن علایم ارسالی از CNS می‌شود. علاوه بر این سیستم بازخورد منفی حلقهٔ بلند که با گیرنده‌ها تحقق می‌یابد، شواهدی از بازخورد منفی حلقهٔ بلند سریع وجود دارد که عملکرد سریع آن مجوزی برای نسخه‌برداری از گیرنده‌های اختصاصی هورمون نهایی است. در چنین مواردی شاید هورمون نهایی اثر خود را بر انتهای اعصاب نورون‌های هیپوتالاموس بر جای بگذارد که با اعمال سریعی مانند جابه‌جایی جریان یون‌های غشا، موجب کاهش ترشح هورمون‌های آزادکننده می‌شود.

همان‌طور که در شکل ۱.۲ می‌بینید، هورمون‌های هیپوفیز خلفی در سلول‌های نورون‌های هیپوتالاموس ساخته می‌شوند و با اکسون‌های بلند به انتهای اعصاب جایی که ذخیره شده و منتظر آزادشدن پیام‌اند انتقال می‌یابند. سیستمی که در اینجا توصیف می‌شود قابلیت به‌کارگیری تعدادی از سازوکارهای هورمونی را داراست. در نتیجه، هورمون‌های آزادکنندهٔ هیپوتالاموس بسیار مهم‌اند، زیرا در به حرکت درآوردن هورمون‌های هیپوفیز پیشین ضروری‌اند. هیپوفیز قدامی را غدهٔ اصلی[2] می‌نامند، چون مسئولیت تعداد بسیاری از عملکردهای اساسی بدن را به‌عهده دارد.

### ۱.۱.۲ شیمی هورمون‌های هیپوتالاموس

از آنجا که تعداد کمی از هورمون‌های آزادکننده تعیین توالی شده و ساختمان اول آن‌ها مشخص شده است، آنچه از ارزیابی فعالیت آن‌ها برمی‌آید آن است که ساختمان اول

1. long loop
2. master gland

آن‌ها ناشناخته است و فاکتور در نظر گرفته می‌شود.

دو سیستم هورمون آزادکننده در هیپوتالاموس وجود دارد؛ یکی هورمون آزادکنندهٔ منفرد به منظور کنترل مثبت ترشح هورمون هیپوفیز قدامی، و دیگری یک جفت هورمون آزادکننده یکی با عملکرد مثبت و دیگری با عملکرد منفی که ترشح هورمون مخصوص هیپوفیز قدامی را تنظیم می‌کند (جدول ۱.۲).

**جدول ۱.۲**

در گروه هورمون‌های کنترل‌کنندهٔ انفرادی، هورمون آزادکنندهٔ تیروتروپین (TRH)، هورمون آزادکنندهٔ گنادوتروپین (GnRH)، و هورمون آزادکنندهٔ کورتیکوتروپین (CRH) حضور دارند. تمامی این‌ها بر آزادی هورمون محرک تیروئید از سلول‌های تیروتروفی هیپوفیز قدامی (TRH)، پرولاکتین از سلول‌های لاکتوتروفی هیپوفیز قدامی (TRH)، هورمون لئوتزین (LH) از سلول‌های لئوتروف هیپوفیز قدامی (GnRH)، هورمون تحریک‌کنندهٔ فولیکول (FSH) از سلول‌های فولیکوتروفی هیپوفیز قدامی (GnRH)، و نهایتاً آدرنوکورتیکوتروپین از سلول‌های کورتیکوتروفی هیپوفیز قدامی (CRH) عملکردی مثبت دارند. شواهدی دال بر ترشح FSH و LH از سلول‌های یکسان وجود دارد. بنابراین، لوتئوتروف‌ها و فولیکولوتروف‌ها ممکن است در یک سلول یا هر دو نوع سلول وجود داشته باشند.

در کنترل‌کننده‌های دوگانهٔ هورمون‌های آزادکننده، هورمون آزادکنندهٔ هورمون رشد (GRH)، هورمون ممانعت‌کننده از ترشح هورمون رشد (GIH یا سوماتوستاتین)، فاکتور آزادکنندهٔ پرولاکتین (PRF)، و فاکتور ممانعت‌کننده از ترشح پرولاکتین (PIF) قرار دارند. ساختمان هورمون‌های آزادکنندهٔ با توالی‌های شناخته‌شده را در شکل ۳.۲ می‌بینید.

**شکل ۳.۲**

GRH یک پلی‌پپتید است. بتااندروفین فعال باعث آزاد شدن هورمون رشد و PRL می‌شود و از رها شدن گنادوتروپین‌ها و TSH ممانعت می‌کند. بتااندروفین از پیش‌ساز

پُرواُپیوملانوسیت در سلول‌های کورتیکوتروفی هیپوفیز قدامی به‌دست می‌آید که محصول تجزیهٔ بتالیپوتروپین است و مستقیماً به پرواُپیوملانوکورتین ترجمه می‌شود. بتااندروفین توانایی تحریک غیرمستقیم آزادی GH را با افزایش ترشح CRH یا ممانعت از ترشح سوماتوستاتین را دارد.

اخیراً آر. گویلمین[1] و همکارانش یک پپتید و محصولات جزئی حاصل از تجزیهٔ آن را در سرطان پانکراس انسان کشف کردند. این پپتید حاوی ۴۴ اسید آمینه و دارای فعالیت رهاسازی هورمون رشد است و به‌صورت GRH انسانی ظاهر می‌شود. ساختمان این پپتید در شکل ۳.۲ نشان داده شده است.PIF ارتباط نزدیکی با دوپامین دارد. این انتقال‌دهندهٔ نورون ممکن است با PRF یکسان باشد. به هر حال شواهدی وجود دارند که نشان می‌دهند تمام فعالیت PIF در هیپوتالاموس را نمی‌توان به دوپامین نسبت داد. همچنین، دوپامین ممکن است در تغییر یا تحریک ترشح PIF دیگری نیز نقش داشته باشد.

CRH یا هورمون آزادکنندهٔ کورتیکوتروف، یک پلی‌پپتید و هورمون کمکی CRH به نظر وازوپرسین است. وازوپرسین در هیپوتالاموس ساخته می‌شود و هنگامی که مستقیماً به مغز تزریق شود ACTH را آزاد می‌کند، اما به CRH بستگی دارد و فعالیت CRH را تحریک می‌کند.

اگرچه فاکتورهای آزادکننده احتمالاً هورمون محرکهٔ ملانوسیت را از سلول‌های کورتیکوتروفی هیپوفیز قدامی کنترل می‌کنند، در انسان به‌خوبی ثابت نشده‌اند، اما ساختمان‌های پپتیدی که فعالیت اختصاصی تحریک و ممانعت از رهایش هورمون را دارند، خصوصاً در دوزیستان توصیف شده‌اند.

این فاکتورها ممکن است از اکسی‌توسین تولید شوند. همچنین، در هیپوتالاموس ساخته می‌شوند. ساخت MRF و MIF در شکل ۴.۲ خلاصه شده است. شک و تردید زیادی دربارهٔ وجود MRF و MIF در صورت‌های کامل‌تری وجود دارد. اخیراً محصولات حاصل از شکست پروتئولیتی اکسی‌توسین و وازوپرسین به‌دست آمده‌اند که در نتیجهٔ عمل آنزیم‌های پروتئولیتی حاضر در غشاهای سیناپسی مغز به‌وجود آمده‌اند

1. R.Guillemin

(شکل ۴.۲). محصولات و جایگاه‌های حمله بر این مولکول‌ها در شکل ۵.۲ آمده است.

**شکل ۴.۲**

**شکل ۵.۲**

جای تردید نیست که همه یا تعدادی از این محصولات انتقال‌دهندهٔ نورون‌اند یا عملکردهای دیگری در سیستم CNS دارند. برعکسِ آمینوپپتیدازهای شناخته‌شدهٔ مغز، آنزیم‌های همراه با غشاهای سیناپسی (انتهای اعصاب) اکسی‌توسین و وازپرسین را بدون نیاز به احیای اولیهٔ پلی‌دی‌سولفیدی می‌شکنند.

هورمون‌های آزادکننده (غیر از GRH و CRH که اطلاعات بیشتری نیاز دارند) به‌طور مستقیم از mRNA روی پلی‌زوم‌ها ساخته نمی‌شوند، اما بیشتر از شکافتن پروپروتئین‌هایی با اندازه‌های بسیار بزرگ به‌دست می‌آیند.

بعضی هورمون‌های هیپوفیز پیشین نظیر ACTH، MSH، و بتالیپوتروپین همه از پیش‌ساز پروتئینی منفردی به نام پروأُپیوملانوکورتین مشتق می‌شوند. صورت‌های عالی‌تر MSH تحت کنترل هیپوفیز میانی، جدا از CRH مشتق می‌شوند (شکل۵.۲).

### ۲.۱.۲ جایگاه هورمون‌های آزادکننده در CNS

مکان هورمون‌های آزادکننده در سلول‌های مختلف CNS مکرراً با استفاده از آنتی‌بادی‌های منفرد خاص و با فلورسنت نشاندار و تشخیص فلورسنت با میکروسکوپ مشخص شده‌اند. جایگاه TRH با این روش در انتهای اعصاب هیپوتالاموس، هسته‌های پره‌ونتیکولار، هستهٔ دورسومدیال، و هستهٔ پریفورنیکال است. جایگاه‌های دیگری برای TRH در خارج هیپوتالاموس وجود دارند که بر نقش‌های متفاوت این پپتید دلالت می‌کنند. بنابراین، این جسم‌سلولی‌های سیستم نوروآندوکرین TRH در ناحیهٔ پره‌ونتیکولا قرار دارند و این نورون‌ها به ناحیهٔ برآمدگی[1] گسترش می‌یابند. این جسم سلولی در ناحیه‌ای به نام تیروتروپی قرار گرفته است.

1. eminence

تعیین جایگاه GnRH مشکل‌تر است. GnRH در لایهٔ خارجی برآمدگی میانی نزدیک به ساقهٔ مغز واقع شده است. همچنین، GnRH به‌صورت دمی در این ناحیهٔ برآمدگی میانی است. جایگاه‌های TRH در نواحی دیگری از مغز نیز وجود دارند.

نورون‌های حاوی سوماتوستاین (GIH) در برآمدگی میانی، هستهٔ پری‌ونتیکولار هیپوتالاموس، سیستم عصبی محیطی، و روده حضور دارند. GIH در سلول‌های سیستم گاستروانتروپانکراتی سیستم اندوکرین، در تیروییید، همچنین بسیاری از نواحی CNS وجود دارد. GRH در هسته‌های آرکوات هیپوتالاموس واقع شده است.

CRH علاوه بر محور هیپوتالاموس- هیپوفیز در نواحی دیگری نیز حضور دارد. CRH در هسته‌های مرکزی آمیگدال سیستم لیمبیک در نورون‌های قطبی و در دندریت‌های کورتکس مغز، همچنین در بعضی سلول‌های رتیکولار حضور دارد. هسته‌های موتور پشتی فیبرهایی دارند که احتمالاً حاوی CRHاند. بعضی فیبرهای مثبت CRH در هیپوفیز قدامی و نواحی هیپوتالاموس علاوه بر برآمدگی میانی خاتمه می‌یابند.

نورون‌ها پلی‌پپتیدهای دیگری علاوه بر هورمون‌های آزادکننده را تولید می‌کنند، از جمله مادهٔ P (تولیده شده در هیپوتالاموس، روده، و نواحی متعددی از CNS)، انکفالین (تولیدی CNS، هستهٔ هیپوتالاموس شامل هسته‌های پره‌ونتیکولار، هسته‌های پره‌اُپتیک میانی، و ۲۰ ناحیهٔ دیگر خارج از هیپوتالاموس شامل بخش مدولای غدهٔ آدرنال)، گاسترین (منتشر در نواحی متنوعی از سیستم عصبی مانند پره‌ونتیکولار و هستهٔ خلفی[1] و ونترومدیال هیپوتالاموس و ناحیهٔ خارجی برآمدگی میانی کورتکس، هیپوکمپوس، همچنین معده).

آنژیوتانسین II در CNS در هسته‌های پره‌ونتیکولار و ناحیهٔ پرفورنیکال واقع شده است. در هیپوتالاموس، انتهای اعصاب حاوی آنژیوتانسین II در لایهٔ خارجی برآمدگی میانی در هسته‌های دورسومدیال[2] و نواحی ونترال[3] واقع شده‌اند. آنژیوتانسین II همچنین خارج از هیپوتالاموس در نواحی دیگر مغز واقع شده است. در این نواحی

1. dorsal
2. dorsomedial
3. ventral

هورمون‌های فعال دیگری علاوه بر هورمون‌های آزادکننده ظاهر می‌شوند.

### ۳.۱.۲ ترشح هورمون‌های آزادکننده و اعمال عمومی آن‌ها

نورون‌ها پیش‌سازهای هورمون‌های آزادکننده را می‌سازند و بسته‌بندی می‌کنند. این محصولات در طول اکسون‌های خود به طرف انتهای اعصاب که محل پاسخ به یک پیام ترشح است ذخیره می‌شوند. اغلب جسم سلولی‌های این نورون‌های پپتیدروژی در نواحی مختلف هیپوتالاموس واقع شده‌اند و پیام‌های محرک ترشح آن‌ها از سطوح بالاتر معمولاً از نورون‌های آمینرژی و کولیزرژی در بخش‌های مختلف مغز می‌آید. بخش هیپوتالاموس و آمیگرال سیستم لیمبیک ممکن است شامل نورون‌های حاوی پیام برای رها شدن هورمون‌های آزادکننده باشد. این پیام‌ها با تغییر سرعت پیام‌های الکتریکی یا شیمیایی و تماس بین نورونی به‌وجود می‌آیند (شکل ۶.۲). اختصاصی بودن کل فرایند عبارت است از عملکرد ساختار واحد هورمون آزادکننده که با گیرنده‌ای اختصاصی در غشای سلول هدف واکنش می‌دهد (شکل ۳.۲). برای مثال، یک سلول هیپوفیزی (فولیکولوتروف) تولیدکنندهٔ FSH حاوی گیرنده‌هایی برای GnRH درست همانند سلول تولیدکنندهٔ LH (لوتئوتروف) است، در حالی که هر دو هورمون هیپوفیز قدامی (LH و FSH) را GnRH که هورمون آزادکنندهٔ یکسان برای هر دوست آزاد می‌کنند. در حقیقت، چگونگی تولید دو هورمون توسط یک سلول هنوز معلوم نیست.

**شکل ۶.۲**

TRH با گیرنده‌های روی غشای سلول‌های تیروتروف که تولیدکنندهٔ FSH است و لاکتوتروف که تولیدکنندهٔ PRL است واکنش می‌دهد. سوماتواستاتین گیرنده‌هایی روی غشای سلول‌های سوماتوتروف دارد. این غشا حاوی گیرنده‌هایی برای GRH است، در حالی که کنترل ترشح GH تحت تأثیر هر دو هورمون آزادکننده است. به‌علاوه، تنظیم‌کننده‌های دیگری نظیر هورمون‌های آمینرژی برای ترشح هیپوفیز قدامی وجود دارند. غشای سلولی هیپوفیز قدامی باید حاوی تمامی گیرنده‌های مختلف و لازم برای کنترل هورمونی باشد.

نورون‌های آمینرژی انواع مشابهی از کنترل در سطح نورون‌های هیپوتالاموسی را نشان می‌دهند که هورمون‌های آزادکننده را می‌سازند. شکل ۶.۲ سازوکارهای احتمالی را نشان می‌دهد که با آن‌ها نورون‌های سازندهٔ هورمون‌های آزادکننده تنظیم می‌شوند. پیام اولیه ممکن است به جسم سلولی نورون برسد و هورمون آزادکنندهٔ خاصی را تولید کند. از نورون داخلی پیام شیمیایی (مانند سرتونین یا دیگر آمینه‌ها؛ در چنین موردی احتمال وقوع سنتز آمین در انتهای اعصاب بیشتر از جسم سلولی است) یا الکتریکی صادر می‌شود. هورمون آزادکننده با نفوذ از دیواره‌های نازک یا باز از انتهای سیستم مجرایی نزدیک که برآمدگی متوسط را به سلول‌های هیپوفیز قدامی متصل می‌کند عبور می‌کند.

غلبه بر سد خونی- مغزی با نفوذ میسر می‌شود. در حالت دیگر، این سد اجازهٔ عبور پلی‌پپتیدها را نمی‌دهد. هورمون‌های آزادکننده از طریق نفوذ در سیستم کانال انتهایی وارد سلول‌های همسایهٔ هیپوفیز قدامی می‌شود. سپس، به گیرنده‌های خاص در غشای پلاسمایی سلول‌های هدف متصل می‌شوند. این میان‌کنش یک پیامبر ثانویه تولید می‌کند که به‌طور مستقیم یا غیر مستقیم کانال کلسیم را باز می‌کند و موجب تراکم یون‌های $Ca^{2+}$ در سیتوپلاسم می‌شود (شکل ۶.۲). هورمون اختصاصی هیپوفیز قدامی ترشح می‌شود و از طریق نفوذ در مویرگ‌های محلی به گردش عمومی خون می‌رسد. سپس، این هورمون‌ها به سلول‌های هدف دور دست منتقل می‌شوند که حاوی گیرنده‌های غشایی اختصاصی برای این هورمون‌هایند. میان‌کنش‌های متفاوتی فرایندهای خاص را تنظیم می‌کنند. نظیر وقایعی که در جسم سلولی تولیدکنندهٔ هورمون آزادکننده رخ می‌دهد، ترشح هورمون آزادکننده و جریان خون در سیستم کانال بسته برآمدگی میانی هیپوتالاموس را به هیپوفیز قدامی وصل می‌کند. فرضیات در مورد سازوکارهایی که با آن‌ها هورمون‌های آزادکننده بر سلول هیپوفیز قدامی عمل می‌کنند در شکل ۷.۲ نشان داده شده است. به‌دنبال واکنش گیرندهٔ غشایی با هورمون آزادکننده، در مورد TRH، متابولیسم فسفولیپیدها افزایش می‌یابد که به افزایش غلظت یون کلسیم سیتوپلاسمی می‌انجامد. افزایش سطح $Ca^{2+}$ سبب خروج هورمون‌های هیپوفیز قدامی از طریق اگزوسیتوز می‌شود.

### ۴.۱.۲ تنظیم‌کننده‌های اختصاصی هورمون‌های آزادکننده و هورمون آزاد شده از هیپوفیز قدامی

تنظیم‌کننده‌های هورمون آزادکننده از هیپوفیز قدامی در جدول ۲.۲ نشان داده شده‌اند. جدول ۲,۲ کامل نیست و اطلاعات در مورد تنظیم هورمون‌های آزادکننده و هورمون‌های هیپوفیز قدامی هنوز در حال تکمیل‌شدن است. گاه نتایج تحقیقات آزمایشگاهی دربارهٔ تنظیم‌کننده‌ها با نتایج تحقیقات در درون موجود زنده متضاد از کار درمی‌آیند. جدول ۲,۲ نمونه و نشان‌دهندهٔ پیچیدگی تنظیم ترشح هورمون‌های آزادکننده و هورمون‌های هیپوفیز قدامی است.

**جدول ۲.۲**

### ۵.۱.۲ عملکرد هورمون‌های آزادکننده و هورمون‌های مهارکننده- آزادکننده و گیرنده‌های آن‌ها

***الف) TRH***

شواهد اخیر نشان‌دهندهٔ وجود سازوکار فعال‌سازی کمپلکس TRH- گیرنده‌اند. TRH در کشت سلول‌های هیپوفیز قدامی موش به شکلی از گیرنده متصل می‌شود که لیگاند از آن به‌سرعت جدا می‌شود. کمپلکس لیگاند- گیرنده در شرایط وابسته به دما به صورت پایدارتر به سینتیک جدایی آرام تبدیل می‌شود. این فرایند در سلول کامل همانند غشای سلول‌های جدا شده رخ می‌دهد. در درجه حرارت بالاتر طی ۱۰ دقیقه از تماس هورمون، کمپلکس TRH- گیرنده تغییرات بیشتری در جهت مقاومت به نمک یا اسید پیدا می‌کند. این واکنش‌ها را که در غشای سلولی رخ می‌دهد می‌توان به‌صورت زیر خلاصه کرد:

| گیرندهٔ آزاد | | گیرندهٔ اشغال شده | | تغییر شکل اول | | تغییر شکل دوم |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | ۰-۳۷°c | | | >۲۰°c | | >۲۰°c |
| TRH+R | ⟶ | TRH-R | ⟶ | TRH-R′ | ⟶ | TRH- R′ |
| | سلول یا غشا | | | سلول یا غشا | | سلول |

این واکنش‌ها نشان می‌دهند نهایتاً سه نوع گیرنده یا کمپلکس‌های لیگاند-گیرندهٔ تغییریافته وجود دارند. تغییر موقعیت در غشای سلول یادآور سازوکار فعال‌سازی گیرنده‌های هورمون‌های استروییدی است که احتمالاً در سیتوپلاسم رخ می‌دهد. بعضی تغییرات فیزیکی گیرنده‌های اشغال شده ممکن است مربوط به پتانسیل حرکت در غشا باشد که همان تجمع گیرنده‌ها و به‌درون رفتن نهایی آن‌هاست.

بعد از فعال شدن، کمپلکس گیرنده ممکن است تغییرات فسفولیپیدهای غشا را آسان سازد (شکل ۷.۲). شکستن فسفاتیدیل اینوزیتول به دی‌اسیل گلیسرول و اینوزیتول تری‌فسفات مقادیر کافی $Ca^{2+}$ را به‌طور مستقیم از ER آزاد می‌کند. بنابراین، عمل کمپلکس TRH- گیرنده ممکن است باعث افزایش $Ca^{2+}$ سیتوپلاسمی شود. فسفوریلاسیون پروتئین $S_{97}$ با وزن مولکولی ۹۷۰۰۰ با $Ca^{2+}$ تحریک و با بلاک‌کننده‌های کانال کلسیم مهار می‌شود. تیماری که موجب آزادی $Ca^{2+}$ میتوکندریایی می‌شود، فسفوریلاسیون $S_{97}$ را نیز تحریک می‌کند. کالمودولین این واکنش را در غلظت پایین $Ca^{2+}$ افزایش می‌دهد. بسیاری از اعمال TRH بر فسفوریلاسیون پروتئین‌ها طی مسیر وابسته به $Ca^{2+}$ بررسی می‌شود. بنابراین $Ca^{2+}$ پیامبر دوم یا سومی است که در سازوکار عمل TRH دخالت دارد. مشارکت مستقیم cAMP به‌عنوان پیامبر ثانویه در هورمون‌های آزادکننده هنوز روشن نیست. مطالعه دربارهٔ TRH با تأکید بر تحریک با $Ca^{2+}$ نشان می‌دهد پیامبر ثانویهٔ ناشناخته‌ای وجود دارد که به فعال شدن پروتئین کیناز غیروابسته به cAMP می‌انجامد. پیامبر ثانویه به غشای سلول محدود می‌شود و شامل تغییرات در متابولیسم فسفولیپیدهاست.

Comment[۱۱]: ؟

**شکل ۷.۲**

کمپلکس TRH- گیرنده سنتز PRL را در کشت سلولی هیپوفیز قدامی تحریک می‌کند. این تحریک با افزایش سطح mRNA سیتوپلاسمی همراه است که توالی پرولاکتین را نسخه‌برداری می‌کند.

### ب) *GIH*

گیرنده‌های سوماتوستاتین در بعضی بافت‌ها شناسایی و تا حدودی تعیین هویت شده‌اند. نحوهٔ عمل این هورمون آزادکننده در مهار آزاد کردن هورمون رشد در هیپوفیز پیشین روشن نیست. نقش‌های دیگر در بررسی سوماتوستاتین تولید شده در خارج هیپوتالاموس دیده شده است. جدول ۳.۲ حاوی فهرستی از مکان‌های مختلفی است که سوماتوستاتین در آن یافت شده است.

**جدول ۳.۲**

ترشح سوماتوستاتین از سلول‌های پانکراتیک D را نوراپی‌نفرین تحریک می‌کند و با استیل‌کولین مهار می‌شود. سوماتوستاتین ممکن است به گیرنده‌های خاص روی سلول‌های بتاپانکراس متصل شود، در نتیجه بر گیرندهٔ $\alpha$ نیز اثر می‌گذارد، مانند هیستامین. پیامبر ثانویهٔ گیرندهٔ سوماتوستاتین به رهایی انسولین از سلول‌های بتاپانکراس می‌انجامد که با تحریک $Ca^{2+}$ انجام می‌شود.

بیشتر نتایج اختصاصی در مورد نحوهٔ عملکرد سوماتوستاتین را اخیراً در آزمایشگاه جِی. اکسلرود از سلول‌های توموری هیپوفیز قدامی موش به دست آورده‌اند و مشاهده کردند که ACTH در پاسخ به CRH، ایزوپروترونول، و پپتیدهای وازواکتیو روده‌ای (VIP) ترشح می‌شود. GIH یا SRIF (فاکتور مهارکنندهٔ ترشح سوماتوتروپین، GIH) توانایی کاهش سطح cAMP را که با CRH ایزوپروترونول یا VIP افزایش سطح یافته دارند. GIH مقدار پایه cAMP در سلول‌ها را کاهش نمی‌دهد که نشان می‌دهد GIH فقط در حضور عوامل تحریک‌کننده عمل می‌کند. GIH اتصال آگونیست $\beta$ را بلوکه نمی‌کند و فعالیت فسفودی استراز را افزایش نمی‌دهد.

در نتیجه، به نظر می‌آید که GIH ممکن است مستقیماً بر زیرواحد کاتالیتیک آدنیلات سیکلاز عمل کند (شکل ۸.۲). این عمل ممکن است با میانکنش مستقیم با کمپلکس GIH– گیرنده یا با پیامبرهای ثانویهٔ ناشناخته رخ دهد.

**شکل ۸.۲**

### ج) *GnRH*

GnRH بر سلول‌های گنادوتروپ هیپوفیزقدامی اثر می‌کند و تحریک ترشح LH و FSH را باعث می‌شود. این هورمون پلی‌پپتیدی باید با گیرندهٔ یکسان یا مشابه با دو نوع سلول مختلف هیپوفیز قدامی واکنش دهد. یکی از این سلول‌ها LH اولیه و دیگری FSH را ترشح می‌کند. به‌عبارت دیگر، شواهدی وجود دارد که هر دو هورمون FSH و LH ممکن است از یک سلول در پاسخ به GnRH ترشح شوند.

دوره‌ای طی چرخهٔ تخمک‌گذاری اتفاق می‌افتد که سطح خونی استروژن ترشحی از فولیکول بالغ را افزایش می‌دهد و اثر بازخوردی مثبت (بیشتر از منفی) بر ترشح LH و FSH می‌گذارد، اما تأثیر بیشتری بر ترشح LH دارد. تعداد بی‌شماری گیرنده‌های GnRH روی سلول‌های حاوی LH وجود دارند، در حالی که تعداد آن‌ها روی سلول‌های حاوی FSH کمتر است. امکان دیگر افزایش تخمدانی inhibin است که مهارکنندهٔ اختصاصی ترشح FSH است، ولی اثر مهارکنندگی بر ترشح LH ندارد. استروژن تخمدانی در سطح سلول هیپوفیز قدامی یا بر آزادی GnRH عمل می‌کند.

نحوهٔ عمل فرضی عملکرد GnRH در شکل ۹.۲ نشان داده شده است. آزمایشگاه کون نشان داد توانایی تجمع گیرنده‌ها، حداقل دو گیرنده در فاصلهٔ $۱۵۰^{\circ}A$ است، هر چند مسیری غیر از به‌کارگیری GnRH فعال شود. این امر برای پیشبرد فعالیت آگونیست GnRH کافی است. سپس، کمپلکس‌های GnRH –گیرنده به درون غشا در فاصلهٔ حیاتی اولین قدم عمل هورمون بعد از اشغال گیرنده فرو می‌روند. در شکل ۹.۲ این حرکت فرضی (فرضیهٔ حرکت) با پیکان‌های مخالف نشان داده شده است. داخل غشا رفتن گیرنده و بازگشت آن به حالت اول را می‌توان پیگیری کرد. به هر حال، برای رهایی گنادوتروپین محدودهٔ وسیعی از برآمدن یا پوشیده شدن یا تورفتگی گیرنده مورد نیاز نیست. به نظر می‌رسد پروستاگلاندین‌ها از طریق فرایند اگزوسیتوز عمل نمی‌کنند. بنابراین، آراشیدونیک اسید یا بعضی محصولات غیر پروستاگلاندین ممکن است در این فرایند دخالت داشته باشند.

**شکل ۹.۲**

باید توجه داشت که سازوکار عملکرد GnRH پیشنهادی در اینجا از سازوکار عمل

TRH متفاوت است (شکل ۷.۲).

ممکن است جایگاه‌های گیرندهٔ GnRH روی سلول‌های گناد وجود داشته باشد. GnRH در غلظت‌های کم در شرایط آزمایشگاهی توانایی تغییر پاسخ این سلول‌ها به گنادوتروپ‌هایی نظیر FSH را دارد که مانع تراکم نوکلئوتیدهای حلقوی می‌شود. چنین تجربیاتی حاکی از تولید خارج هیپوتالاموسی این هورمون‌های آزادکننده است که در جایگاهی مشابه و شناخته شده مانند سوماتوستاتین قرار دارند.

GnRH را احتمالاً به‌صورت غیر مستقیم مت- انکفالین آزاد می‌کند. این رهایش با عملکرد مت- انکفالین از طریق دوپامین سلول‌های دوپامینرژی انجام می‌شود. GnRH سنتز دوپامین را در موش سرکوب می‌کند که دلالت بر اثر بازخورد منفی دارد و این حقیقت که نورون‌های دوپامینرژی و سلول‌های ترشح‌کنندهٔ GnRH از نظر موقعیت در مجاور هم‌اند. این موضوع دوپامین را کاندیدای عمل GnRIF می‌کند. تعداد گیرنده‌ها روی سلول‌های گنادوتروپ هیپوفیز قدامی به‌صورت مثبت با سطح خود GnRH کنترل می‌شود. این در میانهٔ سیکل تخمدانی مهم است. در این حالت افزایش قابل توجه LH روی می‌دهد که با سطح بالای استروژن فولیکول تخمدان رشد یافته آغاز شده است.

به منظور تأثیر گذاری بیشتر GnRH، استروژن احتمالاً روی CNS عمل می‌کند و یا ترشح خود را با عمل در سطح هیپوفیز قدامی افزایش می‌دهد.

### د) *CRH*

هورمون آزادکنندهٔ کورتیکوتروپین، پلی‌پپتید جدیداً تعیین‌هویت‌شده‌ای است با ۴۱ اسید آمینه، که محصولات پروأُپیوملانوکورتین، ACTH، MSH، و بتالیپوتروپین را از سلول‌های کورتیکوتروپی هیپوفیز قدامی آزاد می‌کند. از آنجا که همهٔ این محصولات روی ژن یکسان کدشده و در پروپروتئین یکسانی قرار می‌گیرند، هم‌زمان در پاسخ به CRH آزاد می‌شوند. سرعت آزاد شدن هر کدام تفاوت بسیار کمی دارد که در نتیجهٔ پروسه‌های متغیر و با پروتئازی مشابه تریپسین روی هورمون نهایی صورت می‌گیرد. CRH به دو گروه تقسیم می‌شود. یک گروه CRH است (شکل ۳.۲). گروه دوم شبیه وازوپرسین است که القاکنندهٔ رهایش ACTH از زمان‌های گذشته بوده است. CRH

دارای همولوژی (یکسانی) با هورمون پوستی دوزیست[1] است به‌نام Squvagine با توانایی آزاد کردن ACTH به‌صورت تجربی در پستانداران، و Urotensin I که از هیپوفیز ماهی به‌دست می‌آید. همولوژی‌هایی هم با کالمودولین و آنژیوتانسین وجود دارند، خصوصاً در توالی phe-His-Leu - Leu که جایگاه شکستن با رنین است.

CRH سطوح cAMP را که پیامبر دوم احتمالی رهایش ACTH است تحریک می‌کند. ۴۱ اسید آمینهٔ CRH با هورمون‌های آزادکننده و تعیین هویت شدهٔ اولیه مقایسه شده است. فعالیت کم قطعات CRH دلالت بر این دارد که فاکتور ۴۱ اسید آمینه شکل اصلی است و پیش‌ساز نیست. حذف ۳ اسید آمینهٔ ابتدایی از انتهای N فعالیت آزادسازی ACTH را کاهش نمی‌دهد اما حذف ۵ اسید آمینهٔ ابتدایی از انتهای N آن فعالیت را از بین می‌برد. ظاهراً هیپوفیز توانایی ترشح ACTH بیشتر نسبت به غدهٔ آدرنال در پاسخ به شرایط فوق را دارد. حضور ۵۰۰ پیکومولار CRH در کانال خونی هیپوتالاموس- هیپوفیز بیانگر غلظت‌های فعال فیزیولوژی است. وازوپرسین در ترشح ACTH فعالیت ضعیفی دارد اما مکمل CRH است. CRH قادر به تحریک رهایش ACTH حتی در سطوح بالای گلوکوکورتکوییدهاست. عملکرد CRH علاوه بر رهایش ACTH و دیگر هورمون‌ها، تحریک سنتز mRNA پروأپیوملانوکورتینی است. اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین ممکن است موجب ترشح CRH شوند (جدول ۲,۲). اما اپی‌نفرین خودبه‌خود باعث آزادی ACTH نمی‌شود. به‌عبارت دیگر، گلوکوکورتیکوییدها و پروستاگلاندین‌ها آثار منفی بر رهایش ACTH بر جای می‌گذارند که اولی این عمل را از طریق یک حلقهٔ بلند بازخوردی انجام می‌دهد. حلقهٔ میانی هیپوفیز در حیوانات پست‌تر از انسان بتااندروفین استیله را در مقادیر زیاد در پاسخ به CRH تولید می‌کند، در حالی که دوپامین مخالف رهایش محصولات حلقهٔ میانی هیپوفیز است.

ACTH، بتالیپوتروپین، و بتااندروفین ترشحات اصلی هیپوفیز قدامی‌اند، در حالی که ACTH، α–MSH، CLIP (محصول حاصل از برش ACTH شامل اسید آمینه ۱۸ تا ۳۹)، بتالیپوتروپین، و بتااندروفین غالباً از هیپوفیز میانی موش ترشح می‌شوند. قسمت معینی از هیپوفیز میانی در موش (نه ضرورتاً در انسان) ممکن است تحت کنترل

1. amphibian

سلول‌هایی غیر از کورتیکوتروف هیپوفیز قدامی باشند. CRH ترشح سوماتوستاتین در سلول‌های مغز را تحریک می‌کند و توانایی تغییر عادت‌های یاد گرفته شده را دارد.

## ۲.۲ هورمون‌های هیپوفیز

### ۱.۲.۲ هیپوفیز خلفی

دو هورمون نانوپپتید مهم که ساختاری نزدیک به هم دارند و ظاهراً از یک ژن اجدادی مشتق شده‌اند از هیپوفیز خلفی ترشح می‌شوند: وازوپرسین (VP) آنتی‌دیورتیک که در هر دو جنس زن و مرد ترشح می‌شود، و هورمون اکسی‌توسین که در زنان فاکتور خروج شیر است.

شناخته‌شده‌ترین عمل VP تحریک بازجذب آب از لوله‌های کلیوی دیستال است، به طوری که در صورت عدم ترشح VP، ادرار تا ۲۵ لیتر در روز افزایش می‌یابد. لذا، ترشح VP اسمولاریتهٔ پلاسمای خون را در حد محدود (هموستاز) حفظ می‌کند، به‌خصوص چنانچه سدیم خون بر اثر مصرف کلرید سدیم افزایش یابد. کاهش حجم خون و فشار خون ترشح VP را افزایش می‌دهد. محل سنتز VP در هیپوتالاموس و احتمالاً نزدیک به محل گیرندهٔ اسمو باید باشد که حساس به تغییر غلظت الکترولیت‌ها (محلول) در گردش خون است. این محل در هیپوتالاموس که به مرکز تشنگی نزدیک است و با سیستم آنژیوتانسین- رنین تعامل دارد سیگنال‌هایی را ارسال می‌دارد که موجب آزادشدن هورمون از نورون‌های پایانهٔ هیپوفیز خلفی می‌شود. مجموعهٔ این سیستم‌ها عامل اولیهٔ تنظیم تعادل آب بدن است.

در زنان اکسی‌توسین در ترشح شیر برای تغذیهٔ نوزاد نقش مهمی دارد. این هورمون در مردان چنین نقشی ندارد. همچنین، اکسی‌توسین احتمالاً در بروز انقباضات رحمی و خاتمهٔ زایمان طبیعی نقش دارد. لذا، تنظیم زمان ترشح این هورمون در زنان باردار اهمیت زیادی دارد تا متضمن بارداری و شیردهی سالم و طبیعی باشد.

بعضی پاسخ‌ها بر اثر تحریک هر دو هورمون VP و اکسی‌توسین تشدید می‌شوند. برای مثال، VP در تحریک انقباضات رحمی و نیز تحریک ترشح شیر نقشی هر چند کوچک بر عهده دارد. با این حال، محرک آزادی هر یک از این هورمون‌ها با هم

متفاوت است تا ضامن پاسخ مورد انتظار به هورمون منتشر شده باشد. البته همپوشانی فعالیت بیولوژی آن‌ها را می‌توان حدس زد. از آنجا که ساختار مولکولی VP و اکسی‌توسین مشابه هم است، انتظار می‌رود در مناطق یکسان عمل کنند و پاسخ‌های یکسانی داشته باشند.

البته، این دو هورمون عملکردهای متفاوتی نیز هم دارند. برای مثال، مصرف VP فشار خون را افزایش می‌دهد، در حالی که اکسی‌توسین موجب کاهش اندک فشارخون می‌شود. همچنین، VP تنگی عروق کرونر را به دنبال دارد، در حالی که اکسی‌توسین اتساع آن را موجب می‌شود. کار اصلی VP مهار ادرار است و اکسی‌توسین این نقش را تقلیل می‌دهد. O`I احتمالاً پیش‌ساز شکل‌گیری پپتیدهای فعال CNS است. چنانچه VP در ترشح پیش‌ساز ACTH و O`I و تولید MIF و MRF در برخی گونه‌ها (رده‌های بالای پستانداران) نقش داشته باشد، در این صورت سیستم تنظیم‌کننده‌ای باید وجود داشته باشد که نقش VIP و اکسی‌توسین در شکل‌گیری عملکردهای جدید O`I را به دنبال داشته باشد. عملکرد جدید O`I در مردان و زنان در بافت‌های مشترک نوروهیپوفیز آشکار می‌شود که در مردان بروز می‌یابد.

### *الف) ساختار هورمون‌های فعال و جایگزین هیپوفیز خلفی*

شکل ۲.؟ ساختارهای فعال و هورمون‌های جایگزین هیپوفیز خلفی را نشان می‌دهد. اسید آمینهٔ انتهایی آزاد (اسید آمینهٔ۱) در فعالیت نقشی ندارد. برای مثال، دی‌آمینواکسی‌توسین از نظر بیولوژی فعال‌تر از اکسی‌توسین است. چنانچه گلوتامین ۴ جایگزین لوسین ۸ شود، هورمون غیرفعال می‌شود. در آرژینین- وازوپرسین [1](AVP)، زنجیرهٔ جانبی اصلی (آرژینین ۸) در فعالیت آنتی‌دیورتیک ضروری است و فقدان مقاطع اکسی‌توسین را نشان می‌دهد. تفاوت دیگر در آمینواسید ۳ است.

در شکل ۲.؟ ساختار آرژینین- وازوپرسین [2](AVT) در غدهٔ صنوبری نشان داده شده است. AVT منعکس‌کنندهٔ ساختار اکسی‌توسین در موقعیت ۳ (ایزولوسین) و VP در موقعیت ۸ (آرژینین) است. این هورمون بسیار فعال است، به‌ویژه در کنترل تولید

1. Arg-vasopressin
2. Arginine-vasopressin

مثل. به نظر می‌رسد AVT پیش‌ساز اجدادی هر دو هورمون VP و اکسی‌توسین است. به تازگی دو نوروفیزین (NPs)[1] در غدهٔ صنوبری یافت شده است. NPها پروتئین‌های مشتق شده از ژنی واحدند که تولید VP و اکسی‌توسین را در هیپوتالاموس سبب می‌شوند.

***ب) اثر متقابل هورمون‌های هیپوفیز خلفی با جایگاه‌های فعال NPها***

هورمون‌های هیپوفیز خلفی از بدنهٔ نورون‌های سنتزکنندهٔ آن‌ها در طول آکسون انتقال می‌یابند. در حین انتقال، پروتئین پیش‌سازی از ژنی منفرد به VP یا O`I تبدیل می‌شود (شکل ۲.؟) و پروتئین NP با آن کمپلکس‌هایی را تشکیل می‌دهد. NPINP با O`I و NP II با VP همراه است. وزن مولکولی پروتئین پیش‌ساز (شکل ۲.؟) در حدود ۲۰,۰۰۰ است و با پروتئاز به NP با وزن مولکولی حدود ۹,۵۰۰ تا ۱۰,۰۰۰ شکسته می‌شود (شکل ۲.؟).

هر دو NP به لحاظ ساختاری بسیار به هم شبیه‌اند. اکسی‌توسین و VP هر یک در شرایط آزمایشگاهی می‌توانند با NP کمپلکس تشکیل دهند. گزارش شده NPها حاوی لیپیدها یا پیوند غیرکووالانسی‌اند، از قبیل کلسترول، فسفاتیدیل‌کولین، فسفاتیدیل اتانول آمین، فسفاتیدیل سرین، و اسفنگومیلین. نقش لیپیدها در این پروتئین‌ها هنوز شناخته نشده است.

نیمهٔ عمر VP یا اکسی‌توسین از حدود ۳دقیقه به ۱۰–۲۰ دقیقه افزایش می‌یابد، چنانچه با NP موجود در خون تشکیل کمپلکس دهد. کمپلکس هورمون NP احتمالاً با هورمونی در داخل عصب ترشحی[2] گرانول پایدار می‌شود، اما پس از آزادی از گرانول ترشح‌شده بعید است که کمپلکس پایداری در جریان خون پدید آورد.

سه آمینواسید اول هر هورمون در اتصال به مولکول NP فعال است، که در اکسی‌توسین در شکل ۲.؟ نشان داده شده است. اتصال هورمون به NP احتمالاً تغییرات ساختاری بعدی را به دنبال دارد. هورمون سیستئین گروه آمینی آزاد خود را در پیوند الکترواستاتیکی به یک گروه کربوکسیل باردار در جایگاه اتصال NP به اشتراک

1. neurophysins
2. neurosecretory

می‌گذارد (شکل ۲.؟). این گروه کربوکسیل در باقیماندهٔ گلوتامات است. آمینواسید ۲ یا تیروزین، و آمینواسید ۳ یا فنیل‌آلانین موجود در VP (ایزولوسین در O`I) در واکنش‌های آب‌گریز در جایگاه اتصال NP شرکت می‌کند (شکل ۲.؟). به نظر می‌رسد، پیوند پپتیدی بین باقیماندهٔ آمینواسید ۲ و ۳ پیوند هیدروژنی با NP داشته باشد.

توالی اسیدآمینهٔ NP I و NP II در شکل ۲.؟ نشان داده شده است. همسانی گسترده‌ای بین NP I و NP II وجود دارد. اخیراً مشخص شده که هورمون‌های هیپوفیز خلفی متیله می‌شوند. آرژینین یا باقیماندهٔ لیزین اغلب از این نوع‌اند. به نظر می‌رسد هورمون تغییریافته تغییر فعالیت بیولوژیکی را درپی‌دارد. اخیراً بیشتر نقش NP در تثبیت فعالیت هورمون‌های هیپوفیز خلفی بررسی شده است. اگرچه NP بی‌شک به صورت آزاد در خون ترشح می‌شود، دیگر صورت‌های فعالیت غیرکمپلکسی هنوز مشخص نشده است.

### ج) بیوشیمی هورمون‌های هیپوفیز خلفی

VP و اکسی‌توسین در سلول‌های نورون واقع در هیپوتالاموس تشکیل می‌شوند. نورون‌های جدا احتمالاً ترکیب هر دو نوع هورمون را همراه با NP آن‌ها سنتز می‌کنند. جسم سلولی نورون‌های سنتزکنندهٔ اکسی‌توسین در اصل، ولی نه لزوماً، در هستهٔ پاراونتریک[1] قرار دارد، در حالی که جسم سلولی نورون‌های سنتزکنندهٔ VP در اصل، ولی نه لزوماً، در هستهٔ سوپرااُپتیک[2] جای گرفته‌اند. شواهدی وجود دارند که نشان می‌دهند سلول‌های مشابه می‌توانند هر دو نوع هورمون را سنتز کنند. با این حال، بعید به نظر می‌رسد تحریک جداگانه‌ای در کار باشد. شکل ۲.؟الف صورتی از نورون تولیدکنندهٔ VP و نحوهٔ ارسال سیگنال و کنترل ترشح عصبی را توسط عصب مرکزی نشان می‌دهد، شامل گیرندهٔ اسمزی که سازوکار ارسال سیگنال مثبت اصلی است. سیگنال‌های الکتریکی گیرندهٔ اسمزی بسته به خاصیت اسمزی مایعات خارج سلولی به صورت فعال و غیرفعال است. از این رو، هورمون در سلول سنتز و در طول آکسون از هیپوتالاموس تا انتهای عصب به حرکت درمی‌آید. ترشح کمپلکس VP-NP II با

1. paraventricular
2. supraoptic

استفاده از نیکوتین و تحریک گیرندهٔ کولی‌ژنی آزاد شدن اکسی‌توسین NP I را به دنبال دارد. کمپلکس اکسی‌توسین- NP I با عمل استرادیول هم آزاد می‌شود.

کمپلکس VP-NP را گیرنده‌های اسمزی آزاد می‌کنند. این عمل احتمالاً از طریق عصب مرکزی حساس به غلظت سدیم در مایعات اطراف صورت می‌گیرد. با افزایش غلظت نمک حجم سلولی کاهش می‌یابد و تغییرات یونی تغییر شکل گیرنده و ارسال سیگنال الکتریکی یا شیمیایی به نورون وازوپرسینرجی[1] را به دنبال دارند. چنانچه سیگنال الکتریکی باشد، احتمالاً در طول آکسون نورون وازوپرسینرجی انتقال می‌یابد (در امتداد الیاف عصب آکسونال) و در انتهای عصب سیگنال الکتریکی دپولاریزه شدهٔ غشا خروج کمپلکس VP- NP II را به صورت اگزوسیتوز به دنبال دارد (شکل ۲.؟ب). دیگر نورون‌های مرکزی ممکن است سیگنال‌هایی را از گیرنده‌های فشار واقع در سینوس کاروتید، قوس آئورت، و در دهلیز چپ دریافت کنند. تأثیر سیگنال بر نورون وازوپرسینرجی ممکن است الکترونیکی یا شیمیایی باشد. در شکل ۲.؟الف تنها سیگنال‌های الکتریکی نشان داده شده است. کمپلکس VP- NP II از سوراخ‌های مویرگ‌های محلی به جریان گردش خون وارد می‌شود.

از برخی جنبه‌ها، کمپلکس NP-VP با بقیه فرق دارد و VP آزاد در گردش خون به گیرنده‌های غشا متصل می‌شود. در نورون‌های سنتزکنندهٔ کمپلکس اکسی‌توسین-NP نیز وضعیت مشابهی وجود دارد، جز اینکه این نورون‌ها بیشتر در هستهٔ پاراونتریک وجود دارند تا هستهٔ سوپراُپتیک. با این همه، در هر دو نقطه در هیپوتالاموس دیده می‌شوند.

یک جنبه از فرایند کلی ترشح نورونی که تا به حال دربارهٔ آن بحث کردیم این واقعیت است که غشای گرانول ترشح نورونی در انتهای عصب و به دنبال برون‌یاختگی[2] بازیافت می‌شود و احتمالاً مواد لازم برای تشکیل ویزیکول ترشح نورونی را فراهم می‌آورد. این روند را در شکل ۲.؟الف مشاهده می‌کنید. روند برون‌یاختگی به وضوح در جذب یون‌های سدیم دخالت دارد (شکل ۲.؟ج) که علاوه بر توانایی دپولاریزه کردن در فرایند برون‌یاختگی نیز نقش بارزی دارند. این نقش هنوز

1. vasopressinergic
2. exocytosis

به وضوح مشخص نشده است. ممکن است سازوکار انقباضی هنگامی که پروتئین‌های انقباضی از ترکیبات ترشحی ساخته می‌شوند نقش داشته باشند. سدیم پلی است که در عمل بعضی گرانول‌های نورون ترشحی را با انتهای غشای داخلی عصب متصل می‌کند. دانه‌های دارای ATPase در فرایند ترشح دخالت دارند، بدین ترتیب که بر اثر $Ca^{2+}$ تحریک می‌شوند و با کالمودولین برای شبیه‌سازی آنزیم‌های دخیل در فرایند برون‌یاختگی وارد واکنش می‌شوند. نقش مولکولی دقیق $Ca^{2+}$ در این فرایند مورد توجه محققان است.

سایر نورون‌های تنظیم‌کننده و مؤثر در ترشح هورمون‌های خلفی در شکل ۲.؟الف نشان داده شده است، از جمله نوراپی‌نفرین که نورونی آدرنرژیک است؛ و هورمون‌های حاوی استیل‌کولین (نورون‌های کولینرژی) که در این شکل درج نشده است. نقش این نورون‌ها در آزاد شدن هورمون‌های هیپوفیز خلفی هنوز به درستی مشخص نشده است، اما همان‌طور که گفتیم، نورون‌های پپتیدی در ترشح VP و اکسی‌توسین نقشی بارز و گاه ثانویه (بهبود فعالیت نورون مرکزی اصلی) دارند. در واقع، ممکن است گیرنده‌های اسمزی و فشاری به جای سیگنال‌های الکتریکی (شکل ۲.؟الف) سیگنال‌های شیمیایی تولید کنند.

### *د) فعالیت‌های مولکولی و بیولوژی*

وظیفهٔ اصلی آرژینین وازوپرسین (AVP) کنترل دفع آب از ادرار است. این عمل از طریق گیرنده‌های غشایی کلیه صورت می‌گیرد. همچنین، در افزایش فشار خون و انقباض عروق کرونر نقش دارد. در تحریک انقباضات روده، رحم، و به میزان کم در ترشح شیر دخالت دارد. دو مورد آخر با اکسی‌توسین همپوشانی دارد. در بیشتر موارد، ترشح اکسی‌توسین به طور مجزا سیگنال خاص خود و سیگنال‌های رهایی AVP را باعث می‌شود.

در شکل ۲.؟ به اجمال برخی ویژگی‌های اصلی هیپوتالاموس در حفظ تعادل آب نشان داده شده است. به نظر می‌رسد سازوکاری موجب کوچک شدن نورون گیرندهٔ اسمزی در جریان تولید سیگنال (شیمیایی و الکتریکی) می‌شود و انتقال این سیگنال در طول آکسون‌های عصبی صورت می‌گیرد. به دنبال آن، تغییر محیط یونی بر تولید

گیرنده‌های اسمزی و به موجب آن تولید سیگنال دخالت دارند. این سیگنال‌ها را جسم سلولی نورون‌های وازوپرسینرجی دریافت و به انتهای عصب خود منتقل می‌کند. متعاقب آن NP و VP رها می‌شوند. سیگنال ارسالی گیرنده‌های فشاری که کنترل رهاسازی AVP-NP را برعهده دارند نمونه‌ای از حالات حسی‌ای است که مانع آزادی AVP-NP می‌شوند و فرکانس زودگذر ادرار (تکرار ادرار استرسی) را به دنبال دارد. درد و استعمال نیکوتین نیز با تحریک گیرنده‌های فشار ترشح AVP-NP را سبب می‌شوند. کمپلکس AVP-NP تنها در خون پایدار است (با نیمه‌عمر ۱۰–۲۰ دقیقه). گاه AVP از NP جداست. AVP متصل به گیرندهٔ غشا در سلول‌های لولهٔ دیستال کلیوی است. پیامبر ثانویهٔ این تعامل AMP حلقوی است که در سلول کلیوی بالا می‌رود و فسفوریلاسیون پروتئین‌ها را به دنبال دارد. فسفوریلاسیون پروتئین باعث افزایش ورود آب به لومن (سمت ادرار) می‌شود. این آب به سمت بافت سلولی و سپس به خارج سلول حمل می‌شود. در نهایت، مایع بدن رقیق می‌شود، فشار خون افزایش و اسمولاریته کاهش می‌یابد. این عوارض کاهش ارسال سیگنال به نورون‌های وازوپرسینرجی را به دنبال دارد (گیرنده‌های اسمزی برداشت آب و حالت فیزیکی غیرتحریکی خود را حفظ می‌کنند). افزایش تونیستی سرم نیز سیگنال‌هایی را به مرکز تشنگی در هیپوتالاموس می‌فرستد که نزدیک به گیرندهٔ اسمزی است. در نتیجه، آب بیشتری مصرف می‌شود که به رقت مایعات بدن می‌انجامد. هم‌زمان، کلیه به افزایش $[Na^+]$ حساس می‌شود که سازوکار تبدیل $Na^+$ را مهار می‌کند. در نتیجه، $Na^+$ دفع می‌شود که به نوبهٔ خود کاهش فشار خون را به دنبال دارد. بنابراین، این دو سیستم (و شاید سیستم اضافی دیگر) برای حفظ تعادل آب هموستازی در بدن وارد عمل می‌شوند.

### *ه) لوله‌های دیستال بافت هدف VP*

آب در سلول‌های اپیتلیال در دو سطح اصلی حمل می‌شود. برخی سلول‌ها نفوذپذیری زیادی به آب دارند، در حالی که دیگر انواع اپی‌تلیال تنگ به آب نفوذناپذیرند. به نظر می‌رسد، مورد آخر را VP کنترل می‌کند، به طوری که اگر این سلول‌های در جذب آب به طور طبیعی دخالت نداشته باشند، بر اثر VP تحریک قابل توجه جذب آب از ادرار

را موجب می‌شوند. به نظر می‌رسد آب در سلول‌های تحریک‌شده با VP از خلل و فرج ریز آبی در انتهای غشای سلولی (سطح مجرایی)[1] عبور می‌کند. ظاهراً این منافذ در غشای سلولی بر اثر فعالیت VP پدید می‌آید. این سطح روزنه و دارای خلل‌وفرج برای عبور آب است که تحت تأثیر VP شکل می‌گیرد. این سلول‌ها به آلدسترون پاسخ می‌دهند و بازجذب یون سدیم را به دنبال دارند. آب ممکن است از طریق وزیکول به روزنهٔ بافت سلولی منتقل شود.

### و) سازوکار عمل VP در لوله‌های دیستال کلیوی

در شکل ۲.؟ سازوکار فرضی VP در لوله‌های دیستال نشان داده شده است. در سمت چپ، کمپلکس VP-NP در خون را می‌بینید که از هم جدایند. احتمالاً بلافاصله پس از رهاشدن کمپلکس VP-NP از هیپوفیز خلفی، VPآزاد به فضای خارج سلولی می‌رسد و به گیرنده‌های خود در غشای بازولترال[2] سلول متصل می‌شود. لازم است VP برای اتصال به گیرنده از کمپلکس VP-NP رها شود، زیرا ویژگی اتصال لیگاند نشان می‌دهد تیروزین ۲ و آسپارژین ۵ در تعامل گیرنده نقش حیاتی دارند. از آنجا که تیروزین۲ نیز درگیر در اتصال با NP است، هورمون باید به صورت آزاد باشد تا به گیرنده متصل شود. از طریق این تعامل است که تحریک فعالیت آدنیلات سیکلاز در سمت سیتوپلاسمی غشا روی می‌دهد. این فرایند شامل تبدیل پروتئین تنظیمی گوانین نوکلئوتید می‌شود (شکل ۲.؟). بر اثر فعال شدن آنزیم سیکلاز، ATP به AMP حلقوی در سمت سیتوپلاسمی غشای سلولی تبدیل می‌شود. هورمون تیروئید احتمالاً بر VP حساس به آدنیلات سیکلاز تأثیر می‌گذارد. بنابراین، در موش‌های صحرایی هیپوتیروئید هر دو فعالیت بنیادی همچنین VP تحریک‌کنندهٔ فعالیت آدنیلات سیکلاز کاهش می‌یابد. درمان با تیروکسین ترمیم فعالیت به سطح طبیعی را باعث می‌شود. سطح بالای AMP حلقوی‌ای که VP تولید می‌کند با زیرواحدهای تنظیمی (R) با پروتئین کیناز غیرفعال (PKi یا $R_2C_2$) آزاد شده از زیرواحدهای کاتالیتیکی (G) همراه است:

1. luminal
2. basolateral

$$R_2C_2 + 4cAMP \longrightarrow R2,4cyclic\ AMP + 2C$$

پروتئین کیناز فعال (PKa یا C) از طریق برخی مواد فسفوریلاسیون تیوبولین را کاتالیز می‌کند که به میکروتیوبول تجزیه می‌شود. میکروتیوبول به داخل غشای نوکدار[1] وارد می‌شود و کانالی برای جذب آب تشکیل می‌دهد که در فرایند انتشار آزاد صورت می‌گیرد. بنابراین، سلول‌های چسبیده به اپیتلیال در حالت عادی آب کمی برداشت می‌کنند و در حالت تحریک با VP مقدار قابل توجهی آب برداشت می‌کنند. این امر باعث می‌شود کانال‌های آب به میزان زیاد در غشای سلول نوکدار پدید آید.

میکروگراف الکترونی از غشای سلولی مثانهٔ وزغ حاوی ریزدانه‌های مجرایی[2] درمان نشده یا درمان شده با VP نشان می‌دهد پس از تحریک غشا با VP تجمعی از ذرات دیده می‌شود (شکل ۲.؟). این مشاهدات حاکی از آن‌اندi; بر اثر هورمون‌ها امکان ورود آب به کانال‌های غشا مهیا می‌شود.

### ز) ماهیت آدنیلات سیکلاز حساس به VP کلیه و آماده‌سازی گیرنده

گیرندهٔ VP در غشای میانی کلیهٔ گاو به دقت بررسی شده است. مشاهدات حاکی است گیرنده به ترکیب هورمون- آدنیلات سیکلاز حساس است. ذرات غشایی جداشده تقریباً تمام ویژگی اتصال و میل به گیرندهٔ VP، مشخصهٔ کامل سلول، امکان ارزیابی اتصال به لیگاندT و درنتیجه فعالیت آدنیلات سیکلاز را داراست (شکل ۲.؟). نتیجهٔ اتصال هورمون به گیرندهٔ غشا فعال‌سازی آدنیلات سیکلاز است، به‌طوری که سطح داخلی سلول cAMP به وضوح افزایش می‌یابد. مرحلهٔ محدودکننده در مرحلهٔ فعال‌سازی آدنیلات سیکلاز شکل‌گیری کمپلکس هورمون گیرنده است. همان‌طور که در دیگر سیستم‌های هورمون- گیرنده دیده می‌شود، به ازای هر مولکول گیرنده یک لیگاند وجود دارد. عمل انتقال و اتصال لیگاند با گیرنده و فعال‌سازی آدنیلات سیکلاز تابعی خطی است.

تجزیه و تحلیل اثر AVP [$H^3$] ششم با این گیرنده بر اساس فرمول زیر است:

---

1. apical
2. luminal

$$\text{کمپلکس گیرندهٔ VP} \underset{K^{-1}}{\overset{K^{+1}}{\rightleftharpoons}} \text{گیرندهٔ VP}$$

$K^{+1}$ میزان ثابت ترکیب و $۳\times۱۰^{۶}$ مول بر ثانیه، و $K^{-1}$ میزان ثابت تجزیه و $۷\times۱۰^{-۳}$ است. بنابراین، میل VP به گیرنده عبارت است از:

$$K^{+1}/K^{-1} = ۰/۵ \times ۱۰^{۹} M^{-1} \ (K_a)$$

و ثابت تجزیه عبارت است از

$$K^{-1}/K^{+1} = ۱/K_a = ۲ \times ۱۰^{-۹} M \ (K_d)$$

تجزیه و تحلیل مشابهی در مورد اکسی‌توسین متصل به این گیرنده نشان داد تولید $K^{+1}$ حدود $۹\times۱۰^{۴}$ مول بر ثانیه، $K^{-1}$ حدود $۱۲\times۱۰^{-۳}$ ثانیه، $K_d$ حدود $۱\times۱۰^{-۷}$ مول، و $K_a$ حدود $۱\times۱۰^{۷}$ مول است. بدین ترتیب، همان طور که در جدول ۲.؟ می‌بینید، در مقایسهٔ میل ترکیبی VP و اکسی‌توسین به گیرنده‌های خود، میل ترکیبی VP به گیرندهٔ خود حدود ۳۰ برابر سریع‌تر و میل ترکیبی گیرنده به VP ۱۰۰ برابر بیشتر است.

VP با تحریک آدنیلات سیکلاز میزان GTP را افزایش می‌دهد. افزایش GTP ممکن است توأم با اتصال به محل آلوستریکی (پروتئین اتصالی گوانین نوکلئوتید، Ns) در آدنیلات باشد که در نهایت این تحریک به افزایش اتصال هورمون به گیرنده می‌انجامد. تغییرات آلوستریکی ممکن است در جهت عکس غشای درون‌سلولی باشد که این امر بر تغییرات تأثیرگذارند. در غلظت $۱۰^{-۵}$ مول، GTP میزان تحریک کاتالتیکی آدنیلات سیکلاز را با ایجاد تغییر در ترکیب به طور مستقیم در آنزیم افزایش می‌دهد. اثر GTP مستقل از فعالیت فسفوریلاسیون است. ممکن است این تغییر ترکیب آنزیم القا شدهٔ GTP بر میزان تعامل VP با گیرنده اثر محدودی داشته باشد. در نتیجه، دسترسی GTP یا تری‌فسفات نوکلئوتیدی مانند ATP مشابه خواهد بود که این اثر در سلول اهمیت بسیاری دارد. در شرایط خاصی تری‌فسفات نوکلئوتید این فرایند را مهار می‌کند.

### ح) اثر VP بر کبد

VP، مانند آگونیست آلفاآدرنرژیک، بر هپاتوسیت کبد اثر دارد و باعث افزایش گلیکوژنولیز می‌شود. البته، اهمیت فیزیولوژیکی این عمل هنوز به درستی مشخص نشده است. این اثر VP، مانند آنژیوتانسین دوم و فنیل‌آفرین، با افزایش $Ca^{+2}$ سیتوپلاسمی به آزادشدن گلوکز کبد و افزایش بازجذب $K^{+}$ می‌انجامد. آزاد شدن گلوکز همراه با تحریک شکستن گلیکوژن است. این اعمال VP را فنتول‌آمین مسدود می‌کند. عوامل مهارکنندهٔ آلفا را در شکل ۲.؟ مشاهده می‌کنید.

گلیکوژنولیز تحریک شده با VP در کبد با حرکت درون‌سلولی ذخیرهٔ $Ca^{+2}$ (میتوکندری و/یا شبکهٔ آندوپلاسمی) افزایش $Ca^{+2}$ سیتوزولی را به دنبال دارد. افزایش $Ca^{+2}$ سیتوزولی فسفوریلاز کیناز b را تحریک می‌کند. فعال شدن فسفوریلاز (تبدیل فسفوریلاز b به a) خروج $Ca^{+2}$ و برداشت $K^{+}$ را به دنبال دارد. VP به گیرندهٔ غشا در سلول هپاتوسیت متصل می‌شود و پیامبر ثانویه را تولید می‌کند. در نتیجهٔ آن $Ca^{+2}$ آزاد می‌شود. $Ca^{+2}$ آزاد شده از جایگاه ذخیره‌ای درون‌سلولی (برای مثال، میتوکندری) در بخشی از سلول با سازوکار خاصی در غشای سلولی منتشر می‌شود. VP نیز تحریک فسفوریلاسیون حدود ۱۲پروتئین در سیتوزول هپاتوسیت، از جمله پیروات کیناز و فسفوریلاز، را باعث می‌شود. AMP حلقوی، پیامبر ثانویه در واکنش‌های گیرندهٔ بتاست و در آثار VP نقشی ندارد. VP احتمالاً در تحریک بازدهی فسفاتیدیل‌اینوزیتول در هپاتوسیت نقش دارد. این اثر با اتصال VP با گیرنده و فرایند خروج $Ca^{+2}$ داخل سلولی و برداشت $Ca^{+2}$ خارج سلولی مرتبط است.

### ط) VP و رهاشدن ACTH

معلوم شده که با تزریق VP این هورمون به سرعت خود را به هیپوتالاموس- هیپوفیز می‌رساند و رهاشدن ACTH را به دنبال دارد. در حقیقت، به نظر می‌رسد، VP فاکتور آزادکنندهٔ ACTH و نیز CRH باشد. مهم‌ترین نقش بیولوژیکی و احتمالی VP پتانسیل رهاسازی ACTH توسط CRH است. CRH باعث تحریک سریع AMP حلقوی سلول‌های هیپوفیز قدامی در موش صحرایی می‌شود. اگرچه آگونیست VP افزایش CRH و در نتیجه آزادشدن ACTH سلول‌های هیپوفیز قدامی موش را در محیط کشت

به دنبال داشت، VP به تنهایی هیچ تأثیری بر سطح AMP حلقوی این سلول‌ها ندارد. با این حال، هنگامی که VP در ترکیب با CRH است، میزان CRH دو برابر می‌شود و در نتیجه AMP حلقوی افزایش می‌یابد. در نتیجهٔ عمل VP اثربخشی CRH افزایش می‌یابد. پیامبر ثانویهٔ تولیده شده توسط VP در ظاهر نتیجهٔ اتصال VP با گیرنده است و با گیرندهٔ CRH تفاوت دارد.

### ی) آثار رفتاری VP

در الگوی سیستمی معلوم شده لیزین و آرژینین- VP تأثیر مثبتی بر تحکیم حافظه و یادگیری دارد. پوروماپسین باعث القای فراموشی می‌شود، ولی VP با پروسه‌ای مجزا از اثر بر سلول، از اثر پوروماپسین می‌کاهد. تزریق زیرجلدی VP به موش صحرایی، جهش ناگهانی موش را افزایش می‌دهد که تأییدی است بر آثار مثبت هورمون بر رفتار شرطی. به نظر می‌رسد فعالیت هورمونی بر آثار رفتاری VP تأثیر چندانی ندارد (برای مثال، تحریک فعالیت آدنیلات سیکلاز کلیوی). این نشان می‌دهد گیرنده‌های VP در کلیه و مغز با هم تفاوت دارند. در موش براتلبورو با کاهش VP، مشاهده شده این حیوان توانایی سنتز VP هموزیگوت را ندارد و به بیماری دیابت بی‌مزه مبتلا می‌شود. ابتلا به این بیماری به دلیل حذف یک باز در ژن VP است که دال بر وجود پیش‌ساز هورمون با انتهای c متفاوت است که احتمالاً بر اثر خطا در رونویسی/ ترجمه بروز می‌کند. در موش مبتلا به دیابت بی‌مزه در مقایسه با موش هموزیگوت سالم سطح نوراپی‌نفرین هستهٔ پشتی و در هستهٔ سوپراپتیک بالاست. سطح کاتکول‌آمین در هستهٔ پاراونتیکولار موش‌های صحرایی دیابتی پایین‌تر از گروه شاهد است. این نتایج نشان می‌دهند VP تعدیل‌کنندهٔ نوروترانس میسیون کاتکول‌آمین در مناطق خاصی از مغز وجود دارد و ممکن است به آثار VP بر رفتار، یادگیری، و حافظه مربوط باشند.

### ک) بررسی اجمالی ترشح اکسی‌توسین از هیپوفیز خلفی

خلاصه‌ای از ترشح اکسی‌توسین در هیپوفیز خلفی را در شکل ۲.؟ مشاهده می‌کنید. این هورمون در خروج شیر در زنان شیرده و بروز انقباضات رحمی در خاتمهٔ بارداری نقش دارد. آزمایشات نشان می‌دهند اکسی‌توسین احتمالاً مهار سنتز آندروژن در بیضه را به دنبال دارد. اما، هنوز دربارهٔ نحوهٔ تنظیم ترشح اکسی‌توسین در مردان اطلاعات

دقیقی به دست نیامده است. مکیدن و محرک‌های مربوط (سمعی و بصری) سبب خروج شیر از غدد پستانی زنان شیرده می‌شود و به سرعت به قوس رفلکس ستون فقرات می‌رسد و سپس به هستهٔ پاراونتیکولار هیپوتالاموس منتقل می‌شود. این تحریک به نظر کولینرژی می‌رسد و به انتهای عصب در هیپوفیز خلفی منتقل می‌گردد و در نتیجه $Ca^{+2}$ برداشته می‌شود و دی‌پولاریزاسیون و اگزوسیتوز اکسی‌توسین–NP به گردش خون وارد می‌شوند. کمپلکس اکسی‌توسین–NP احتمالاً به سرعت بعد از اگزوسیتوز جدا می‌شود.

انتقال محرک‌های مکیدن به هستهٔ پاراونتیکولار هیپوتالاموس از طریق قوس رفکلس ستون فقرات در حدود میلی‌ثانیه انجام می‌شود. نورون اکسی‌توسین تحریک شده با استیل‌کولین را نوراپی‌نفرین سرکوب می‌کند. بنابراین، با اینترنورون کولینرژی به صورت مثبت و با اینترنورون آدرنرژی به صورت منفی کنترل می‌شود.

محرک‌های بصری (مثل رویت نوزاد گرسنه) و محرک‌های شنوایی (مثل شنیدن صدای گریهٔ نوزاد) گاه به چکیدن شیر از پستان می‌انجامند. این سیگنال‌ها به هیپوتالاموس منتقل و در نتیجه مقداری اکسی‌توسین آزاد می‌شود. برای اکسی‌توسین فقط چند ثانیه لازم است تا به هدف خود در غدد پستانی برسد. اکسی‌توسین پس از جدایی NP، به گیرندهٔ خاص خود روی غشای سلولی سلول‌های میواپیتلیال متصل می‌شود و باعث جذب $Ca^{+2}$ در این سلول‌ها می‌شود که سرکوب سازوکار انقباضی را به دنبال دارد. در نتیجه، مجاری شیری منقبض و شیر از غدد پستان به نوک سینه و به دهان نوزاد ترشح می‌شود. اینکه NP جدا شده از کمپلکس هورمونی در خون چه فعالیتی انجام می‌دهد، هنوز معلوم نشده است.

با خاتمهٔ انقباضات رحم در هنگام تولد، سیگنال اولیه برای رهایی اکسی‌توسین از هیپوفیز خلفی بر اثر پروژسترون آزاد در خون که در انتهای بارداری از جفت ترشح می‌شود به طور واضحی کاهش می‌یابد. با کاهش پروژسترون تولید استرادیول افزایش می‌یابد. استرادیول تحریک مایومتریوم رحم را به دنبال دارد. در نتیجه، با القای تشکیل گیرنده‌های جدید اکسی‌توسین، به اکسی‌توسین حساس‌تر می‌شود (شکل ۴.۲). در همین حال استروژن باعث انتشار اکسی‌توسین–NP از هیپوفیز خلفی می‌شود. اکسی‌توسین رحم نارس را تحریک نمی‌کند. به طور تجربی، استروژن درمانی در مردان

سالم استروژن تحریک شده با NP (برای اکسی‌توسین) را در سطح پلاسما به طور چشمگیری افزایش می‌دهد، اما بر نیکوتین (برای VP) که تحریک ترشح NP را باعث می‌شود هیچ اثر قابل توجهی ندارد.

### ل) سازوکار عمل اکسی‌توسین

آناتومی و مورفولوژی سلول‌های میواپی‌تلیوم پستانی از جمله محل‌های فعالیت اکسی‌توسین است. کمپلکس اکسی‌توسین–NP آزادشده در خون تجزیه می‌شود و اکسی‌توسین آزاد به گیرندهٔ خود واقع در غشای میواپی‌تلیال متصل می‌گردد. اگرچه پیامبر ثانویهٔ این تداخل مشخص نیست، احتمالاً تنظیم افزایش درون‌سلولی $Ca^{+2}$ را بر عهده دارد. در نتیجه، در درمان کاهش سیستم انقباضی لازم است. وقتی انقباض رخ می‌دهد، لولهٔ لومن بر اثر انتقاض باریک و شیر ترشح می‌شود (شکل ۲.؟ و ۲.؟).

برخی گزارش‌ها نشان می‌دهند به صورت آزمایشگاهی، اکسی‌توسین تحریک آزادشدن $PGF_{2\alpha}$ از آندومتر گوسفند و رحم موش را باعث می‌شود. اثر مستقیم اکسی‌توسین متصل به گیرنده به تنظیم فسفولیپاز غشا و رها شدن آراشیدونیک اسید می‌انجامد که پیش‌ساز $PGF_{2\alpha}$ است. به نظر می‌رسد این پروستاگلاندین را اکسی‌توسین در میومتریوم رحم تولید می‌کند که بخشی از شروع زایمان است. اینکه چگونه $PGF_{2\alpha}$ انقباض را تشدید می‌کند هنوز مشخص نشده است. سنتز استروژن در ختم حاملگی تحریک می‌شود که احتمالاً افزایش مقدار محل‌های اتصال اکسی‌توسین در میومتریوم را به دنبال دارد. اینکه در زمان نزدیک به وضع حمل حساسیت رحم به اکسی‌توسین زیاد می‌شود و اکسی‌توسین از هیپوفیز به طور انفجاری رها می‌شود، همچنین پروژسترون آزاد در زمان زایمان به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد توجیه‌پذیر می‌شود. شواهد اخیر دربارهٔ سازوکار افزایش اکسی‌توسین که به افزایش میزان درون‌سلولی $Ca^{+2}$ می‌انجامد در شکل ۲.؟ نشان داده شده است. این داده‌ها دربارهٔ میومتریوم رحم است. در این سیستم غلظت $Ca^{+2}$ در سیتوزول سلول به طور معمول ۱٫۱۰۰۰۰ است که غلظت خارج سلولی آن باعث عملکرد پمپ آنزیمی $Ca^{+2}$–$Mg^{2+}$ATPase در غشای پلاسمایی می‌شود که $Ca^{+2}$ را به خارج از سلول پمپ می‌کند. ام. سولوف و پی. سوییت نشان دادند مجموعه فعالیت‌های اکسی‌توسین و

گیرنده به هم مرتبط‌اند. با ایجاد یک تغییر ساختاری در $Ca^{+2}$-$Mg^{2+}$ATPase پمپاژ $Ca^{+2}$ به خارج سلول کاهش می‌یابد. نتیجهٔ این عمل افزایش $Ca^{+2}$ درون‌سلولی بر اثر سازوکارهای جذب است. افزایش $Ca^{+2}$ در سیتوزول بروز سازوکار انقباضی رحم و شاید سلول‌های میواپی‌تلیال پستان را به دنبال دارد.

### *م) گیرندهٔ اکسی‌توسین*

قطعهٔ سلولی غنی از میواپی‌تلیال از غدد پستان با کولاژناز تیمارشده به دست می‌آید. اتصال مقادیر [تیروسیل-$H^3$] اکسی‌توسین به تعداد سلول بستگی دارد و غلظت اکسی‌توسین حدود ۰٫۴۵، ۱۰ fmol/$^6$ سلول است. ثابت تجزیهٔ آشکار در واکنش

$$\text{کمپلکس گیرندهٔ سلول میواپی‌تلیال- اکسی‌توسین- [}^3\text{H]} \underset{K^{-1}}{\overset{K^{+1}}{\rightleftharpoons}} \text{گیرندهٔ سلول میواپی‌تلیال} + \text{اکسی‌توسین- [}^3\text{H]}$$

در حدود ۱-۵ نانومول، ثابت تمایل $K_\alpha$ به میزان $10^9$ تا $2\times10^8$ بر مول از تعادل اتصال است (جدول ۲.؟). میزان ثابت اتصال $K^{-1}$ در حدود $6\times10^{-4}$ بر ثانیه است. تولید ثابت تجزیه،

$$K_d= K_{-1}/K_{+1}= 6\times10^4 sec^{-1}/2\times10^5 M^{-1}sec^{-1}= 3nM$$

و ثابت تمایل

$$K_{+1}/K_{-1}= 2\times10^5 M^{-1}\ sec^{-1}/6\times10^{-4}sec^{-1}= 0{,}4\times10^9 M^{-1}$$

است. اندازه‌گیری تعادل با نتایج به‌دست آمده از میزان ثابت تطابق خوبی دارند که همتراز با الگوهای تک‌مرحله‌ای در اتصال لیگاند در مقابل برخی سیستم‌های گیرندهٔ دیگر است. محلی‌سازی زیرسلولی گیرندهٔ اکسی‌توسین در بافت پستان یا در عضلهٔ صاف رحم شناخته نشده است. Kd [$^3$H] اکسی‌توسین متصل به ذرات حدود ۱نانومول است. تمایل آنالوگ مصنوعی موازی با خروج شیر پدید می‌آید که مشابه با پتانسیل ذکر شده در مورد گیرندهٔ سلول کامل است. اتصال را مقادیری در حدود میلی‌مول ATP مهار می‌کنند، اما نه با GTP یا دیگر تری‌فسفات نوکلئوتیدها. حساسیت جایگاه اتصال به تریپسین و پاراهیدروکسی مرکوری بنزوات ماهیت آن را پروتئینی نشان می‌دهد. البته اتصال در مورد فسفولیپاز و نورآمینیداز صدق نمی‌کند. پتانسیل اتصال

اکسی‌توسین را برخی یون‌های فلزی دوظرفیتی افزایش می‌دهد. قوی‌ترین فلزهای دوظرفیتی به ترتیب عبارت‌اند از روی، منیزیم، نیکل، منگنز، و کبالت. اتصال به یون فلزی سریع اتفاق می‌افتد و همراه با مرحلهٔ محدودکنندهٔ اتصال اکسی‌توسین است. یکی از کارکردهای فلز (نیکل، منیزیم، و منگنز) افزایش غلظت جایگاه‌های اتصال اکسی‌توسین است. بر پایهٔ نتایج به دست آمده، فرض بر این است که دو منطقهٔ مجزا برای تعامل یون‌های فلزی وجود دارد. در عضلهٔ صاف رحم موش گیرندهٔ اکسی‌توسین در غشای پلاسمایی قرار دارد. $K_d$ ذرات متصل شده به گیرندهٔ [$^3$H] اکسی‌توسین در محدودهٔ نانومولاز است که مطابق با سیستم میواپی‌تلیال پستانی است. قدرت آنالوگ اکسی‌توسین اثر مشابهی در سیستم غدد پستانی دارد.

***ن) تخریب هورمون‌های هیپوفیز خلفی***

دو آنزیم در تخریب اکسی‌توسین و VP نقش دارند: سیستئین آمینوپپتیداز، و گلوتاتایون ترانس هیدروژناز (همراه با گلوتاتایون ردوکتاز اکسید شده سیستم گلوتاتایون احیا تولید می‌کند). محصولات واکنش در شکل ۲.؟ نشان داده شده است. آنزیم تجزیه‌کننده، GSH ترانس‌هیدروژناز، و سیستئین آمینوپپتیداز به صورت تصادفی عمل می‌کنند. مسیرهای دیگر تخریب در مغز و هیپوفیز در شکل ۲.؟ نشان داده شده است. واکنش شکل ۲.؟ در کبد، در بافت‌های دیگر، و در خون به‌ویژه در دوران بارداری انجام می‌شود.

## ۲.۲.۲ هیپوفیز قدامی

غدهٔ هیپوفیز قدامی[1]، غدهٔ برتر و منبع ده هورمون پلی‌پپتیدی است. این غده از دو بخش بیرونی[2] و مرکزی[3] تشکیل شده است. هورمون‌های هیپوفیز قدامی را همراه با اعمال عمومی خود در شکل ۲.؟ می‌بینید.

در اکثر سلول‌های مختلف هیپوفیز قدامی هورمون‌های زیر در طیف گسترده‌ای عملکردهای مهم بدن را هدایت می‌کنند:

1. adenohypophysis
2. distall
3. intermedia

- هورمون رشد (GH، سوماتوتروف، STH)، که باعث تحریک رشد استخوان، کبد، و سایر بافت‌ها می‌شود. این هورمون در بسیاری از موارد از طریق واسطهٔ سوماتومدین تولید می‌شود و در کبد و در جای دیگر عمل می‌کند.
- هورمون تیروتروپیک (تیروتروپین، TSH) که هورمون تحریک‌کنندهٔ تیروئید است و باعث رهاشدن تیروکسین (T۳) به جریان خون برای ارسال به بافت می‌شود. این هورمون در سوخت و ساز سلولی و نیز در تمایز و رشد نقش دارد.
- هورمون لوتیزین (LH)
- هورمون محرک فولیکول (follitropin، FSH) که در فعالیت‌های تولید مثل نقش مهمی دارد.
- هورمون ادرنوکورتیکوتروپی (ACTH) که به نظر یکی از واسطه‌های اصلی سازوکار سازگاری با استرس پدید آمده بر اثر تحریک هورمون آدرنوکورتیکوئید است.
- پرولاکتین (PRL) که در سنتز ترکیبات شیر در دوران شیردهی بسیار مهم است و ممکن است تا حدودی اعمالی شبیه به هورمون رشد داشته باشد. همچنین، در دوران استرس نیز ترشح می‌شود.
- هورمون تحریک‌کنندهٔ ملانوسیت (ملانوتروپین، MSH) که در تیرگی پوست، عملکرد CNS، حافظه، و یادگیری تأثیر دارد.
- بتالیپوتروپین (β-LPH) که از طریق محصولات پروتئولیتیکی ایجاد می‌شود.
- بتااندروفین
- مت- انکفالین که بی‌دردی یا بی‌حسی را در زمان استرس پدید می‌آورد. در انتقال‌دهنده‌های عصبی در ارسال علایم و آزادشدن هورمون‌های دیگر و جریان یونی نیز نقش دارد.

بنابراین، هورمون‌های هیپوفیز قدامی در فرایندهای رشد سلول‌ها، میزان متابولیسم، تولید مثل، سازگاری با استرس، رشد غدد پستان و عملکرد آن‌ها، تیرگی پوست، و تنظیم واکنش‌های CNS نقش دارند. اهمیت این هورمون زمانی مشخص‌تر می‌شود که تومور یا سایر فشارهای فیزیکی خروج یک یا چند عدد از این هورمون‌ها را کاهش یا افزایش دهد. تمامی هورمون‌های هیپوفیز قدامی پروتئینی یا پلی‌پپتیدی‌اند.

هورمون‌های هیپوفیز قدامی از بسیاری دیگر هورمون‌هایی که در هیپوتالاموس آزاد می‌شوند بزرگ‌ترند (۱۵۰۰–۳۵۰۰۰Da)، اما از CRH و GRH کوچک‌ترند. به نظر می‌رسد این هورمون‌ها در مقایسه با هورمون‌های آزادکننده نیمهٔ عمر طولانی‌تری در جریان خون دارند. همان‌طور که دربارهٔ هورمون‌های هیپوتالاموس گفتیم، کنترل ترشح این هورمون‌ها را هورمون‌های آزادکننده بر عهده دارند و گاه به طور مستقیم و غیرمستقیم در کنترل نورون‌هایند. همچنین ترشح هورمون‌های هیپوفیز قدامی کنترل دقیق بازخورد هورمون‌های غدهٔ مقصد است. برای مثال، کورتیزول خروج بیشتر ACTH و بتااندروفین را مهار می‌کند.

### *الف) هورمون رشد (GH)*

در جدول ۲.؟ خلاصه‌ای از وزن مولکولی و خواص شیمیایی تمامی هورمون‌های پپتیدی هیپوفیز قدامی آمده است. وزن مولکولی هورمون رشد در انسان ۲۱۵۰۰ و شامل ۱۹۱ باقیماندهٔ آمینواسید است. در شکل ۲.؟ و ۲.؟ توالی، دودمان[1]، و اسید نوکلئوتید، و توالی اسید آمینهٔ ژن هورمون رشد انسان نشان داده شده است. صورت‌های مختلف و بهبودیافتهٔ آنزیم هورمون رشد انسان مشابه روندهای آنزیمی درون‌بافتی است. صورتی از آن با وزن مولکولی ۲۰۰۰۰ (وزن مولکولی ۱۰۰۰–۲۰۰۰ کمتر از هورمون‌های عادی) احتمالاً با حذف ۱۵ باقیماندهٔ آمینواسید در موقعیت‌های ۳۲ تا ۴۶ رخ داده است. در سایر موارد هورمون مشابه با شکل طبیعی آن است. صورت حذف شده حاصل افزایش فعالیت رشد طبیعی است که بر اثر نبود ترکیب انسولین–هورمون بروز می‌یابد. ۱۵درصد هورمون رشد کل بدن در غدهٔ هیپوفیز انسانی است. در توالی داخلی ژن کدکنندهٔ پیامبر هورمون رشد نقطه‌ای مشابه با نقطهٔ حذف توالی اسید آمینه (باقیماندهٔ آمینواسید ۳۱ و ۳۲) شروع می‌شود. باقیماندهٔ ۴۶ مربوط به پایان حذف توالی اسید آمینه است. AG در mRNA حاوی دو پایه است که معمولاً در انتهای ۳ در توالی تداخلی پیش‌ساز RNA رونویسی شده از ژن است. بنابراین، پردازش متفاوت یا شمارش مجزای ژن در ظهور این دو نوع هورمون رشد در انسان مطرح است. توالی

1. cloned

هورمون رشد حیوانی در باکتری‌ها تولید می‌شود. با استفاده از فناوری DNA نوترکیبی شامل ارتباط بین ژن بتالاکتاماز از پلاسما و دودمان ژن در تولید هورمون رشد موش به کار گرفته شده است.

### ب) پرولاکتین (PRL)

وزن مولکولی پرولاکتین گوسفندی حدود ۲۳۰۰۰ است و از توالی ۱۹۹ اسید آمینه تشکیل شده است. این توالی را در شکل ۲.؟ می‌بینید. هورمون رشد و پرولاکتین ساختار یکسانی دارند و در فعالیت‌های مشابهی وارد می‌شوند. توالی پرولاکتین انسانی و حاصل از توالی mRNA در شکل ۲.؟ به نمایش درآمده است. تحقیقات آزمایشگاهی نشان می‌دهند هیستیدین ۲۷ و هیستیدین ۳۰ در اتصال پرولاکتین با گیرنده نقش دارند.

### ج) هورمون تحریک‌کنندهٔ تیروئید (TSH)

وزن مولکولی TSH انسان ۲۸۳۰۰ و حاوی دو زیرواحد و ۲۱۱ باقیماندهٔ اسید آمینه است. از نظر ساختاری با LH و FSH مرتبط است (HCG). توالی آن در شکل ۲.؟ نشان داده شده است. درجهٔ بالایی از همسانی ساختاری بین هورمون‌های گنادوتروف، LH، FSH، و HCG و دیگر هورمون هیپوفیز قدامی، TSH، وجود دارد. همهٔ آن‌ها از دو زیرواحد غیرکووالانسی به هم متصل به صورت $\alpha$ و $\beta$ تشکیل شده‌اند. زیرواحد $\alpha$ LH، HCG، TSH، و FSH ساختار یکسانی دارند (۱۳۰۰۰MW). فعالیت اتصال هر یک از هورمون‌ها را زیرواحد $\beta$ تعیین می‌کند. هر کدام از این چهار هورمون پپتیدی تعداد قابل توجهی نیمهٔ کربوهیدراتی دارد که به صورت کووالانسی به زنجیرهٔ پپتیدی متصل‌اند (شکل ۲.؟). در جدول ۲.؟ خلاصهٔ این موارد درج شده است.

### د) هورمون محرک فولیکول (FSH)

FSH انسانی پروتئینی با وزن مولکولی ۳۴۰۰۰ است با دو زیرواحد متشکل از ۲۱۰ باقیماندهٔ اسید آمینه. توالی اسید آمینهٔ آن در زیرواحدهای $\alpha$ و $\beta$ به ترتیب در شکل ۲.؟ و ۲.؟ نشان داده شده است.

### ه) هورمون لوتیزین (LH)

LH انسانی با وزن مولکولی ۲۸۵۰۰ دو زیرواحد دارد و از توالی ۲۰۴ باقیماندهٔ اسید آمینه تشکیل می‌شود. توالی زیرواحد α گوسفندی را در شکل ۲.؟ و توالی زیرواحد β را در شکل ۲.؟ مشاهده می‌کنید. کرونیک گنادوتروپین انسانی (HCG)، که همسانی قوی‌ای با LH دارد به منظور تحریک ترشح هورمون پروژسترون در دوران بارداری در تروفوبلاست تولید می‌شود. HCG مشابه با LH اما متمایز با FSH است و آنتی‌بادی آن با LH واکنش می‌دهد (شکل ۲.؟). پرتوایمن‌آزمونی[1] LH در گردش خون با آنتی‌بادی ضد HCG تدوین شده است. توالی زیرواحدهای α و β HCG در شکل ۲.؟ و ۲.؟ نشان داده شده است.

### و) هورمون ACTH

ACTH انسانی با وزن مولکولی ۴۵۰۰ زنجیره‌ای متشکل از ۳۹ اسید آمینه است. ساختار آن مشابه با MSH و بتااندروفین است. هر سه این هورمون‌ها محصول یک ژن‌اند (شکل ۲.؟). تعیین توالی ACTH انسانی در شکل ۲.؟ نشان داده شده است. توجه داشته باشید α-MSH در ۱۳ اسید آمینهٔ اول مانند ACTH است. به نظر می‌رسد عصارهٔ هیپوفیز انسانی حاوی پپتید مهارکنندهٔ کورتیکوتروپین است که متشکل از ۳۲ آمینو اسید با یک توالی و ترتیب به احتمال زیاد یکسان با باقیماندهٔ ۷ تا ۳۸ ACTH است که سنتز کورتیکواستروییدها را تحریک می‌کند، اما سلول‌های آدرنال جداشده از موش نشان می‌دهند کورتیکوسترون تحریک شده را ACTH مهار می‌کند. همان‌طور که در شکل ۲.؟ می‌بینید در موش‌هایی که به لحاظ ژنتیکی چاق‌اند (ob/ob) هورمون در لوب میانی عصب هیپوفیز قرار دارد و رهایی انسولین را تحریک می‌کند. این واکنش با آنتی سرم حاوی پادتن علیه ترمینال C، ACTH تولید می‌کند که به CLIP قطعهٔ ۱۸ تا ۳۹ ACTH مرتبط است (شکل ۲.؟). این هورمون سلول بتاتروپین نام دارد که در پلاسمای موش ob/ob وجود دارد. این هورمون پتانسیل قند القاکنندهٔ ترشح انسولین را داراست و به نظر می‌رسد خواص مشابه با ACTH۲۲–۳۹ تهیه شده از ACTH را دارد

1. radioimmunoassay

(شکل ۲.؟).

### ز) هورمون محرک ملانوسیت (MSH)

هورمون MSH انسانی دو صورت اصلی دارد: α-MSH و β-MSH. وزن مولکولی α-MSH حدود ۱۵۰۰ و مشتمل بر ۱۳ باقیماندهٔ آمینواسید است. وزن مولکولی β-MSH ۲۶۰۰ و مشتمل بر ۲۲ باقیماندهٔ آمینواسید است. α-MSH در باقیماندهٔ ۱ تا ۱۳ مولکول ACTH است (شکل ۲.؟). β-MSH از تجزیهٔ بتالیپوتروپین مشتق شده (محصول ترجمهٔ ۴۲–۱۳۴؛ شکل ۲.؟) تا گامالیپوتروپین (محصول ترجمهٔ ۴۲–۱۰۱) و تجزیهٔ بیشتر برای ایجاد β-MSH (محصول ترجمهٔ ۸۴–۱۰۱) را شامل می‌شود. توالی β-MSH انسان در شکل ۲.؟ نشان داده شده است.

### ح) لیپوتروپین (β-LPH)

لیپوتروپین دارای دو شکل β-LPH و γ-LPH است. در شکل ۲.؟ توالی اولیهٔ β-LPH را می‌بینید شامل توالی عمل اندوپپتیداز و شکست زنجیرهٔ در اسید آمینهٔ پایه. γ-LPH از باقیماندهٔ ۱–۵۸، β-LPH از باقیماندهٔ ۴۱–۵۸، بتااندورفین از باقیماندهٔ ۶۱–۹۱ است. بنابراین، α-MSH از شکست تعداد بیشتری مولکول ACTH و β-MSH از شکست α-LPH مشتق شده‌اند. α-LPH به نوبهٔ خود نتیجهٔ شکست β-LPH است. توالی β-LPH انسانی در شکل ۲.؟ و بتااندروفین انسانی در شکل ۲.؟ نشان داده شده است. وزن مولکولی β-LPH ۹۵۰۰ و مشتمل بر ۵۸ باقیماندهٔ آمینواسید است. تصاویر کامل آن را در شکل ۲.؟ مشاهده می‌کنید.

### ط) بیوشیمی

- **کنترل عصبی**

کنترل مرکزی در ترشح هورمون‌های بخش دور از مرکز، شامل هورمون‌های آزادکنندهٔ هیپوتالاموسی و انتقال‌دهنده‌های عصبی است. خلاصه‌ای از برخی عوامل اصلی کنترل‌کننده را در شکل ۲.؟ مشاهده می‌کنید. در بسیاری از موارد معلوم نیست آیا انتقال دهنده‌های عصبی از طریق عصب مرکزی برای تحریک یا مهار آزادی هورمون آزادکننده عمل می‌کنند یا به طور غیرمستقیم با تأثیری که بر هیپوفیز قدامی دارند.

- **اثر متقابل TSH، FSH، و LH با گیرنده**

همان‌طور که در جدول ۲.؟ می‌بینید، این سه هورمون خیلی شبیه به هم‌اند و هر کدام دو زیرواحد دارند که در زیر واحد $\alpha$ با هم مشترک‌اند. پس چگونه غشای سلولی غدهٔ تیرویید باید TSH را از LH و FSH که سلول‌های هدف آنان لیدیگ/ فولیکول تخمدان است تشخیص دهد؟ چندین احتمال وجود دارد که باید مشابهت و یکسان بودن زیرواحد $\alpha$ را در هر سه مورد در نظر داشت. شکل ۲.؟ طرحی فرضی است که در آن این انتخاب در آن مشخص شده و اجازه می‌دهد تا زیرواحد $\alpha$ اتصال را تسهیل کند، هنگامی که زیرواحد $\beta$ به صورت منحصربه‌فرد آنتی‌ژن محل اتصال را مشخص می‌کند (زیرنویس جدول ۲.؟). اخیراً زیرواحدهای $\alpha$ و $\beta$ کرونیک گنادوتروپین انسانی با اسید سولفوریک تری‌فلوئورمتان دی‌گلیکولیزه شده و بسیاری از بخش‌های کربوهیدراتی آن حذف شده‌اند. زیرواحدهای دی‌گلیکولیزه مجدداً ترکیب و به طور عادی به گیرنده متصل می‌شوند. بنا به آزمایش‌های اُ.پی. بال، بخش‌های کربوهیدرات در این اعمال ضروری نیستند اما در بعضی اعمال دیگر مثل کاتابولیسم یا حمل هورمونی نقش دارند (شکل ۲.؟). همچنین آزمایش‌های سی.اچ. لی نشان داد زیرواحد $\beta$ جدا از LH و HCG دارای فعالیت استریوجنیک[1] است.

### ی) پرولاکتین

واضح‌ترین نقش پرولاکتین در افتراق سلول‌های غدد پستانی ارسال سیگنال به منظور تمایز سلول‌ها در تولید پروتئین شیر و دیگر ترکیبات است. پرولاکتین ممکن است مانند هورمون رشد ثانویه عمل کند، به‌ویژه در کبد، اگرچه هنوز به روشنی مشخص نشده است. پرولاکتین همچنین در بیضه تولید تستوسترون را تحریک می‌کند. به نظر می‌رسد به منظور غلبه بر استرس، هیپوفیز قدامی با ارسال سیگنال باعث رهاشدن بتااندورفین و در نتیجه فعال‌شدن CRH می‌شود. سپس، بتااندروفین فعال می‌شود و ظاهراً به طور مستقیم در ماموتروپ رهایی پرولاکتین را تحریک می‌کند. معلوم شده که

1. steroidogenic

گاه در دوران شیردهی مرحلهٔ طولانی‌ای پدید می‌آید که در دوران بارداری به ندرت مشاهد می‌شود. این حالت ظاهراً به دنبال مکیدن نوزاد شیرخوار و رهاشدن مکرر پرولاکتین از هیپوفیز قدامی پدید می‌آید که رهایی GnRH از هیپوتالاموس را کاهش می‌دهد.

- **مهار رهاشدن پرولاکتین**

PIF بازدارندهٔ درونی پرولاکتین و مشابه دوپامین است. ظاهراً دوپامین از هیپوفیز خلفی ترشح می‌شود نه از هیپوتالاموس. عصارهٔ هیپوفیز خلفی مقادیر زیادی دوپامین دارد. چنانچه غدهٔ هیپوفیز خلفی را برداریم، میزان پرولاکتین در گردش به سرعت افزایش قابل‌ملاحظه‌ای می‌یابد. این افزایش با دادن دوپامین به حالت اول بازمی‌گردد. بنابراین، ظاهراً، دوپامین هیپوفیز خلفی (از نورون دوپامینرجی، شکل ۲.؟) از رگ‌های کوتاه هیپوفیزیال به هیپوفیز قدامی می‌رسد و در تنظیم ترشح پرولاکتین در ماموتروپ مشارکت دارد. تحقیقات اخیر پی.اچ. سیبورگ به کلون‌سازی DNA و رمزگذاری توالی GnRH اختصاص یافته است که دارای پیش‌ساز پروتئینی و حاوی پپتیدی به نام GAP (GnRH- پپتید اتصالی) است. این پپتید مهارکنندهٔ ترشح پرولاکتین و احتمالاً نامزد PIF است.

- **استرس ناشی از انتشار پرولاکتین**

طی استرس ACTH، β-LPH، و بتااندروفین به طور هم‌زمان از کورتیکوتروف رها می‌شوند. بتااندروفین ظاهراً با گیرندهٔ میانجی به رهاشدن پرولاکتین از ماموتروپ واکنش می‌دهد. هورمون رشد احتمالاً در نتیجهٔ عمل بتااندورفین پرولاکتین ترشح می‌کند. مورفین یا بتااندروفین رها شده پرولاکتین را القا می‌کند و از طریق جایگاه‌های عصبی (گیرنده) وارد عمل می‌شود. ممکن است دوپامینرجی نیز نقش داشته باشد اما مسیرهای سروتونینی را شامل نمی‌شود. مسیر سروتونینی ممکن است در تحریک هیپوفیز قدامی به ترشح پرولاکتین نقش داشته باشد که با ρ-کلروفینلالانین متیل استر تشخیص داده می‌شود و رهاشدن پرولاکتین را تحریک می‌کند. ساختار این ترکیبات را در شکل ۲.؟ مشاهده می‌کنید.

بنابراین حداقل دو مسیر در تنظیم انتشار پرولاکتین نقش دارند. یک مسیر مثبت که از طریق سازوکار سروتونینی عمل می‌کند؛ و یک مسیر منفی که از طریق سازوکار دوپامینرجی وارد عمل می‌شود. عواملی که در ترشح پرولاکتین و هورمون رشد مؤثرند در جدول ۲.؟ خلاصه شده است.

- **گیرندهٔ پرولاکتین در بافت غیرپستان و پستان**

به نظر می‌رسد تعداد زیادی از بافت‌ها دارای گیرنده‌های غشایی پرولاکتین باشند، از جمله کبد، کلیه، آدرنال، بیضه، و مغز. در بیضهٔ حیوانات، پرولاکتین در افزایش اثر LH بر سلول لیدیگ در تولید هورمون تستوسترون نقش دارد. ظاهراً، پرولاکتین افزایش کلسترول استریفه در بیضه را باعث می‌شود که در حمل‌ونقل پیش‌ساز لیپوپروتئین برای سنتز استرویید نقش دارد. همچنین، پرولاکتین با تستوسترون تحریک رشد و فعالیت‌های مترشحهٔ پروستات و لولهٔ منی‌ساز را بر عهده دارد. البته چنین فعالیت‌هایی در انسان دیده نشده است. نقش کامل فیزیولوژی پرولاکتین در مردان هنوز روشن نیست.

گیرندهٔ پرولاکتین در غشای سلولی کلیه و آدرنال را گلوکوکورتیکوییدها تنظیم می‌کنند. خارج کردن هیپوفیز، تعداد گیرندهٔ پرولاکتین را کاهش می‌دهد که بر پایهٔ لیگاند پرولاکتین برچسب‌دار با رادیواکتیو (I-PRL–۱۲۵) در کلیه و آدرنال اندازه‌گیری شده است. تجویز گلوکوکورتیکوییدباعث کاهش بیشتر می‌شود.

گیرندهٔ پرولاکتین غدد پستان خرگوش شناسایی شده است. از آنجا که در درون غشای سلولی که محیطی پروتئینی است قرار دارند، از عامل فعال سطحی استفاده شده تا در فعالیت‌های اتصالی خاص پرولاکتین حلال باشد. گیرندهٔ پرولاکتین به وضوح از گیرندهٔ هورمون رشد متفاوت است. در نتیجه گیرندهٔ حل شده ویژگی اتصال خاص پرولاکتین را حفظ می‌کند، اما میل زیادی ($K_a=۱۶\times^{۹}۱۰M^{-۱}$) به گیرندهٔ متصل به غشا (با تمایل $K_a=۳\times^{۹}۱۰M^{-۱}$) دارد. حدود ۰٫۵ میلی‌گرم از گیرنده نسبتاً خالص از ۱۰۰ گرم غدهٔ پستانی به دست آمده است. وزن مولکولی گیرنده حدود ۲۲۰۰۰۰ است.

### *ک) هورمون رشد*

- **ساختار هورمون رشد**

توالی هورمون رشد انسانی را در شکل ۲.؟ مشاهده می‌کنید. هستهٔ فعال هورمون دارای توالی دوسوم N–ترمینال است. یک‌سوم باقی‌ماندهٔ توالی در C ترمینال در پایداری یا حفظ ساختار نقش دارد. قطعهٔ ۹۶–۱۳۳ هورمون رشد، فعالیتی مشابه سوماتوستاتی دارد که این تحریک سولفاته شدن در استخوان و سنتز DNA سلول را برعهده دارد. قطعهٔ ۱۹۱–۱۷۷ را اندوپپتیداز خارج سلولی می‌شکند. تحقیقات آزمایشگاهی نشان می‌دهند که این قطعه اتصال انسولین به گیرندهٔ خود را در غلظت $۲/۵\times۱۰^{-۱۰}M$ مهار می‌کند. گرچه هنوز به درستی مشخص نشده، اگر هورمون رشد مانند دیگر کمپلکس گیرنده–پلی‌پپتیدهای لیگاندی داخل شود، مانند کمپلکس انسولین– گیرنده عمل می‌کند، با این تفاوت که نتیجهٔ تخریب متعاقب آن در لیزوزوم محصول تجزیهٔ میتوژنی شبیه به سوماتومدین ایجاد می‌کند. سوماتومدین نقش میانجی هورمون رشد را برعهده دارد.

- **تنظیم ترشح هورمون رشد**

تنظیم ترشح هورمون رشد و اعمال آن را در شکل ۲.؟ و جدول ۲.؟ مشاهده می‌کنید. در سطح هیپوتالاموس تعداد نورون‌های آمینرژی بر ترشح هورمون رشد تأثیر دارند. شکل ۲.؟ نورون‌های کاتکول‌آمینی را نشان می‌دهند که ممکن است رهایی GRF از یاختهٔ عصبی خود را تحریک کنند. همچنین، سروتونی را از نورون‌های بتااندروفینی تحریک کنند که رهایی TRH را از انتهای اعصاب به دنبال دارد. با این همه، با اثر کمتر، نورون‌های ملاتونینی یا ملاتونین ترشح شده از غدهٔ صنوبری رهایی سوماتوستاتین از نورون‌های سوماتوستاتینی را تحریک می‌کند که مانع آزادی هورمون رشد از سوماتوتروف می‌شود. این نورون‌های میانی احتمالاً به شرایط مختلفی، از جمله هیپوگلیسمی، ورزش، جراحی، و استرس مرتبط‌اند و مشخص شده از طریق CNS عمل می‌کنند. هورمون رشد پس از آزادی از سوماتوتروف، با غلظتی بیش از ۳نانوگرم در میلی‌لیتر در خون به گردش درمی‌آیند. روزانه مجموع آن به ۱–۴ میلی‌گرم می‌رسد.

هورمون رشد چندین فعالیت اصلی را برعهده دارد. با گیرنده‌های هورمون رشد در سلول‌های چربی وارد واکنش می‌شود و با لیپولیز اسیدهای چرب آزاد را افزایش

می‌دهد. احتمالاً فسفوریلاسیون تری‌گلیسرید لیپاز در این سازوکار شرکت می‌کند. هورمون رشد با گیرنده‌های غشای سلولی کبد، کلیه، و عضلات تعامل دارد و باعث آزاد شدن سوماتومدین در خون می‌شود. سوماتومدین بر انواع سلول‌های سوماتیک اثر میتوژنی (تحریک رشد) دارد و در رشد نقش زیادی ایفا می‌کند. همچنین، هورمون رشد به دیواره‌های عروقی که احتمالاً حاوی گیرنده‌های آن هستند متصل می‌شود که پلی‌ساکاریدهای عروقی را به گلوکز تجزیه و وارد گردش خون می‌کند. در نهایت، هورمون رشد به گیرندهٔ غشای سلول A لوزالمعده می‌چسبد. در نتیجه، گلوکاگون که عامل مهم هایپرگلیسمی است انتشار می‌یابد. اگرچه این فعالیت هنوز به درستی تأیید نشده است.

کوتولگی در انسان (دارفیسم) به علت کمبود تولید هورمون رشد هیپوفیزی ایجاد می‌شود. این وضعیت از مشخصه‌های اتوزوم مغلوب است. کوتوله‌ها در این رده به طور کامل فاقد هورمون رشد می‌شوند، اما دیگر هورمون‌های هیپوفیزی آن‌ها مشکلی ندارند. درمان با hGH واکنش سریع آنتی‌بادی را در آن دسته از کوتوله‌هایی که hGH را عامل غریبه می‌شناسند به دنبال دارد. با استفاده از پروب cDNA از hGH، به نظر می‌رسد چنین باند هیبریدی وجود داشته باشد. کوتوله‌ها یکی از این باندها را ندارند، با این حال، اعضای نزدیک خانواده این باندها را دارند اما در کمتر از میزان طبیعی. احتمالاً دو نوع ژن hGH وجود دارد: معمولی، و واریان (حداقل سه نوع ژن در لاکتوژن جفتی وجود دارد که ارتباط نزدیکی با هورمون رشد دارند). کمبود هورمون رشد ممکن است در بیان ژن واریان هورمون رشد که عمل ضعیفی دارد غالب باشد. دیگر انواع کوتاهی قد صرفاً به فقدان هورمون رشد مربوط نیستند. در چنین افرادی سطح طبیعی واکنش ایمنی هورمون رشد می‌یابد و دیگر علایم آشکار ندارند. کمبود هورمون رشد را پرتوایمن‌آزمونی نشان نمی‌دهد. گاه، درمان این کودکان با hGH باعث رشد آنان می‌شود. اما این درمان بسیار پرهزینه است. پیشرفت‌های زیادی در زیست‌شناسی مولکولی این کوتوله‌ها انجام شده است. تازه‌ترین یافته‌ها نشان می‌دهند با استفاده از هیبریداسیون سلول سوماتیک و پس از جداسازی ژنوم انسان برای ژن‌های هورمون رشد، کرویونیک سوماتوماموتروپین (HCG) که لاکتوژنی جفتی است بر کروموزوم ۱۷ انسان قرار دارد. به نظر می‌رسد منشأ هورمون رشد و کرویونیک

سوماتوماموتروپین از همان ژن اجدادی است که ۵۰–۶۰ میلیون سال پیش منشعب شده است. پرولاکتین و هورمون رشد حدود ۴۰۰ میلیون سال پیش منشعب شده‌اند و احتمالاً تمام این هورمون‌ها از همان ژن اجدادی مشتق شده‌اند.

- **هورمون رشد و سوماتومدین**

ارتباط بین هورمون رشد و سوماتومدین‌ها را در شکل ۲.؟ مشاهده می‌کنید. سه نوع سوماتومدین در انسان وجود دارد: A، B، و C. سوماتومدین C با IGF I یکسان است. هورمون رشد وقتی به جریان خود وارد می‌شود، به گیرندهٔ خاص خود روی غشای هپاتوسیت متصل می‌شود و احتمالاً باعث راه‌اندازی پیامبر ثانویهٔ ناشناخته‌ای می‌شود. در پاسخ، هپاتوسیت سنتز یا انتشار سوماتومدین از قبل شکل گرفته در خون را بر عهده می‌گیرد. همچنین، هپاتوسیت پروتئین متصل به سوماتومدین را تولید می‌کند که وزن مولکولی آن حدود ۵۰۰۰۰ است. وزن مولکولی سوماتومدین۷۰۰۰ است و اغلب در گردش خون متصل به پروتئین است. به نظر می‌رسد، گیرنده‌های خاص سوماتومدین در سلول‌های کبد و سلول‌های آدیپوز، لنفوسیت، استخوان، و غشای جفت وجود دارد. این گیرنده‌ها با گیرنده‌های انسولین فرق دارند. این امر در آزمایش‌های رقابتی به اثبات رسیده است. تعامل بین سوماتومدین آزاد (نه کمپلکس سوماتومدین– پروتئین اتصالی) با گیرندهٔ آن باعث فعال شدن پیامبر ثانویهٔ نامعلومی می‌شود. در نتیجه اثر میتوژنی دارد. پیامبر ثانویه ممکن است با تحریک تیروزین کیناز که احتمالاً با گیرندهٔ IGF همراه است اتفاق افتد.

توالی سوماتومدین را در شکل ۲.؟ مشاهده می‌کنید. هیچ تفاوتی بین سوماتومدین‌ها، سرکوبگرهای مشابه فعالیت انسولین (NSILAs)، فاکتورهای افزایش سلولی، و انسولین مشابه فاکتورهای رشد (IGFs) دیده نمی‌شود. به نظر می‌رسد، خانوادهٔ پلی‌پپتیدی مرتبطی فعالیت‌های مشابهی را برعهده دارد. با توجه به همسانی با انسولین نتیجه می‌شود که هر دو هورمون از یک ژن اجدادی مشتق شده‌اند. افزایش رشد فعالیت‌های انسولین ممکن است به علت محدودیت توانایی اتصال به گیرنده‌های IGF باشد.

در شکل ۲.؟ مشاهده می‌کنید که سطح گردش سوماتومدین افزایش می‌یابد و تا

حدود ۸ سالگی به حداکثر می‌رسد که سطح بزرگسالان در انسان است. از آنجا که رشد تا سال‌ها پس از ۸ سالگی ادامه دارد، واضح است که میزان در گردش سوماتومدین محدودکنندهٔ رشد نیست. بنابراین، برخی مؤلفه‌های دیگر این سیستم نیز ممکن است محدودکنندهٔ رشد باشند، مانند توسعهٔ گیرندهٔ سوماتومدین یا بعضی فاکتورهای دیگر که دخیل در میتوژن‌اند. اثر سوماتومدین در سولفاته شدن به منظور رشد استخوان مهم است. سازوکارهای محرک سوماتومدین سولفاته شده هنوز شناخته نشده‌اند.

- **تنظیم بیان ژن هورمون رشد**

الگویی جالب در مطالعهٔ تنظیم بیان هورمون رشد سیستم کشت سلول‌های هیپوفیز است که تولید mRNAs کدکنندهٔ هورمون رشد و پرولاکتین محسوب می‌شود. این الگو نشان می‌دهد هر دو هورمون تیروئید و گلوکوکورتیکوئیدها در بیان هورمون رشد در این سلول‌ها درگیرند. به نظر می‌رسد هورمون رشد فعال‌کنندهٔ بیان ژن هورمون رشد است. همچنین، هورمون تیروئید کنترل میزان اثر گلوکوکورتیکوئیدها را بر mRNA هورمون رشد به عهده دارد. بنابراین، ممکن است هورمون تیروئید هورمون مجاز در این سیستم باشد. به نظر می‌رسد دو هورمون متفاوت افزایش mRNA هورمون رشد را با سازوکار متفاوتی انجام می‌دهند.

### *ل) بتالیپوتروپین*

در سال‌های اخیر به هورمون بتالیپوتروپین و محصولات تخریبی آن توجه زیادی شده است. اطلاعات به دست آمده نشان می‌دهند بتالیپوتروپین و ACTH را یک ژن کد می‌کند (شکل ۲.؟). شواهد نشان می‌دهند که بتالیپوتروپین و ACTH از هیپوفیز قدامی با هم در پاسخ به استرس ترشح می‌شوند.

### *م) بتااندروفین و استرس*

مشخص شده که بتااندروفین و ACTH به طور هم‌زمان از هیپوفیز قدامی در پاسخ به استرس ترشح می‌شوند. خروج طولانی‌مدت آدرنال افزایش ترشح این دو پپتید را باعث می‌شود. احتمالاً کورتیزول بازخورد مهارکننده‌ای برای هر دو هورمون محسوب می‌شود، لذا بتااندورفین و ACTH در سازوکار سازگاری با استرس درگیرند. هر دو

هورمون در پاسخ به هورمون آزادکنندهٔ کورتیکوتروپین (CRH) ترشح می‌شوند که تأیید بیشتری است از ارتباط سازوکار عمل و مشتق بودن از یک ژن مشابه. استفاده از ترکیب گلوکوکورتیکوییدی سنتزی، دگزامتان، مهار ترشح ACTH و بتااندروفین است. عمل گلوکوکورتیکویید کاهش سطح mRNA قابل ترجمه و کدکنندهٔ هر دو ACTH و اندروفین است. پردازش پیش‌ساز RNA بی‌تأثیر است.

- **گیرندهٔ بتااندروفین**

اثر متقابل بتااندروفین همراه با گیرندهٔ نوروبلاستوما- سلول‌های هیبریدگلیوما را تعدادی از محققان مطالعه کرده‌اند. در این آزمایش‌ها در انسان، بتااندروفین تریتیونومی لیگاند استفاده شده است. مقدار $K_d$ ۰٫۳ نانومول و $K_a=۱٫۸\times ۱۰^{۸}$ بر دقیقه است. بتااندروفین ۳ تا ۴ برابر محل اتصال در لئوانکفالین[1] با میل اتصال حدود ۱۰٪ دارد. کاتیون‌های یک و دو ظرفیتی اتصال را مهار می‌کنند. تریپسین فسفولیپاز A و N–اتیل مالیمید نشان می‌دهند که مهار اتصال ماهیت پروتئینی و گیرندهٔ فسفولیپیدی دارد. همچنین، نقش گروه‌های SH در تعامل گیرنده و لیگاند را مشخص می‌کند. مورفین، انکفالین، و نانلوکسون مهارکنندهٔ درد (شکل ۲.؟) و رقیب قوی اندروفین‌اند. از نظر مولکولی، اندروفین سه جایگاه اتصال دارد که دو جایگاه اتصال به گیرندهٔ مشخص را توضیح می‌دهند. گیرندهٔ $\delta$ در بخش مت‌انکفالین واقع شده است (شکل ۲.؟). گیرندهٔ $\mu$ اختصاصی برای جایگاه مورفین در انتهای کربوکسیلی قرار دارد (شکل ۲.؟). بخش میانی جایگاه اتصال آنتی‌بادی است. این نتایج را سی.اچ. لی به دست آورده است.

- **پردازش بتااندروفین**

بتااندروفین از تجزیهٔ بتالیپوتروپین ایجاد می‌شود (شکل ۲.؟). الگوی پروآدرنوکورتیکو تروپین/ اندروفین را در شکل ۲.؟ می‌بینید. به نظر می‌رسد بتااندروفین ابتدا شکل گرفته باشد. این مولکول به سرعت در انتهای آمینی N استیله می‌شود. سپس، به آهستگی به $\alpha$–N–استیل–$\beta$–اندروفین (شکل ۲.؟) و نهایتاً به $\alpha$–N–استیل–$\beta$ $L_{۳}$ –اندروفین

1. Leu-enkephalin

(شکل ۲.؟) تبدیل می‌شود (شکل ۲.؟).

### ن) هورمون تیروتروپیک

گیرندهٔ تیروتروپیک مانند دیگر گیرنده‌های هورمون‌های پلی‌پپتیدی، گیرندهٔ TSH و در غشای سلولی سلول‌های تیرویید است. مدل عملیاتی گیرندهٔ TSH را در شکل ۲.؟ ملاحظه می‌کنید. اخیراً ثابت شده که چربی‌های مختلف بر اتصال TSH برچسب‌دار با ید ۱۲۵ به غدهٔ تیرویید گاو تأثیر دارند. فسفولیپید اسیدی مهارکننده‌ای قوی با درجهٔ کاردیولیپین> فسفاتیدیل گلیسرول> فسفاتیدیل اینوزیتول> فسفاتیدیل سرین است. فسفولیپیدهای دیگر عبارت‌اند از لیپیدهای خنثی و گلیکولیپید خنثی و بدون فعالیت. گانگلیوزیدها قدری فعال‌اند اما در اتصال با هورمون و در حالی که فسفولیپید با غشا اتصال دارد. تیمار غشا با فسفولیپاز A افزایش اتصال TSH برچسب‌دار با ید ۱۲۵ را افزایش می‌دهد. بنابراین، وضعیت فسفولیپیدها در غشا بر توانایی اتصال TSH به گیرنده تأثیری ندارد. با برداشت کاتیون طی سلول‌های کشت شدهٔ تیرویید و در حضور و عدم حضور TSH نشان می‌دهد حالت اولیه از عمل هورمون ممکن است دگرگونی در پتانسیل الکتریکی در سراسر غشا را به دنبال داشته باشد که ممکن است با فعالیت مشترک با برخی هورمون‌های پلی‌پپتیدی عمل‌کنند و در غشای سلولی در ارتباط باشند.

آنتی‌بادی منوکلونال بر علیهٔ گیرندهٔ TSH طراحی شده که از اتصال TSH به محل اتصال لیگاند جلوگیری می‌کند. از آنجا که آنتی‌ژن اختصاصی در قسمت گلیکوپروتئینی گیرنده قرار دارد، در قسمت گانگلوزیدی، هنگامی که آنتی‌بادی به گیرنده متصل می‌شود، از تحریک آدنیلات‌سیکلاز عاجز می‌ماند که تقریباً در حمایت از این دیدگاه است که گانگلوزید در انتقال سیگنال فعال‌کنندهٔ آدنیلات‌سیکلاز در سمت داخلی غشا دخیل است. جالب آنکه اتصال آنتی‌بادی مونوکلونال علیه گیرندهٔ TSH را تا حدودی سم کلروا (وبا) مهار می‌کند. این نشان می‌دهد که گیرندهٔ سم وبا با گیرندهٔ TSH وجه اشتراک دارد. انسولین و گنادوتروپین انسانی مانع اتصال آنتی‌بادی و گیرنده نیست. در بیماری گریوز، اتوآنتی‌بادی‌هایی تولید می‌شوند که مانع از اتصال TSH می‌شوند، نظیر آنچه پیش‌تر گفتیم. اما، با تحریک آدنیل سیکلاز متفاوت‌اند. در نتیجه، محرک تیروییدند. شاید آنتی‌بادی مستقیماً علیه اجزای گانگلوزید از گیرندهٔ TSH عمل کند تا

اینکه از اجزای گلیکوپروتئین باشد.

### س) ACTH

عمل اصلی بیولوژی ACTH تحریک تولید کورتیکواستروییید در سلول‌های آدرنال قشری است. این هورمون با گیرنده در غشای منطقهٔ بافت عضلانی[1] و منطقهٔ رتیکولار اتصال برقرار می‌کند. جنبهٔ مهم عمل ACTH و دیگر هورمون‌های هیپوفیز قدامی حمل و نقل برگشت‌پذیر و توزیع مجدد در داخل CNS، به‌خصوص هیپوتالاموس است.

1. Fasciculate zone

# فصل ۳

# هورمون‌های بخش قشری غدهٔ فوق‌کلیوی

## ۱.۳ مقدمه

بخش قشری غدهٔ فوق‌کلیوی انواع مختلفی از هورمون‌های استروئیدی را سنتز می‌کند که فقط تعداد محدودی از آن‌ها از نظر بیولوژیکی فعال‌اند. این هورمون‌ها را می‌توان به سه دسته تقسیم کرد: گلوکوکورتیکوئیدها، مینرالوکورتیکوئیدها، و آندروژن‌ها. این هورمون‌ها با اتصال به گیرنده‌های داخل سلول اختصاصی، عمل خود را آغاز می‌کنند. کمپلکس هورمون- گیرنده به ناحیه‌ای خاص از مولکول DNA متصل می‌شود، بیان ژن را تنظیم می‌کند، و باعث افزایش یا کاهش سرعت سنتز تعداد کمی از پروتئین‌هایی می‌شود که در فرایندهای متابولیکی (مانند گلوکونئوژنز و تعادل یون‌های $Na^+$ و $K^+$) مؤثرند.

**شکل** موقعیت غدهٔ فوق‌کلیوی نسبت به کلیه‌ها و بخش‌های مرکزی و قشری این غده

بخش قشری غدهٔ فوق‌کلیوی در افراد بالغ، سه ناحیه یا لایهٔ مشخص دارد:

۱. منطقهٔ زیرکپسولی یا ناحیهٔ گلومرولوزا[1] که مینرالوکورتیکوئیدها را می‌سازد.
۲. ناحیهٔ مجاور که ناحیهٔ فاسیکولاتا[2] نامیده می‌شود.
۳. ناحیهٔ رتیکولاریس[3]، که به همراه ناحیهٔ فاسیکولاتا، گلوکوکورتیکوئیدها و آندروژن‌ها را تولید می‌کند.

کورتیزول، مهم‌ترین محصول منطقهٔ فاسیکولاتای کورتکس آدرنال انسانی و دهیدرو اپی‌اندرسترون و سولفاته‌اش، محصولات اصلی منطقهٔ رتیکولاریس‌اند.

## ۲.۳ بیوسنتز استروئیدهای بخش قشری غدهٔ آدرنال

کلسترول حاصل از منابع داخل سلولی و کلسترول استرازها (مشتق‌شده از لیپوپروتئین‌ها) یا کلسترول آزاد، سوبسترای اصلی برای سنتز استروئیدهاست. کلسترول را عمدتاً کبد و روده و بخش کوچکی از آن را دیگر بافت‌ها سنتز می‌کنند. کلسترول با جریان لیپوپروتئین‌ها، به دیگر سلول‌های پیرامونی انتقال می‌یابد. لیپوپروتئین‌ها را سلول‌های زیادی از قبیل سلول‌های بخش قشری آدرنال جذب می‌کنند. در داخل سلول نیز استرازها، کلسترول را آزاد می‌کنند. فعالیت کلسترول استرازها ممکن است باعث تحریکات سلولی به‌وسیلهٔ ACTH و در نتیجه افزایش تعداد گیرنده‌های LDL گردد. در هر ناحیهٔ خاصی از بخش قشری غدهٔ فوق‌کلیوی، هورمون‌های به‌خصوصی سنتز می‌شوند که این تقسیم‌بندی ناحیه‌ای براساس بروز ژن‌های بیان‌کنندهٔ آنزیم سازندهٔ هر نوع از استروئیدها نامگذاری شده‌اند. مثلاً در حالت طبیعی، آنزیم آلدوسترون سنتتاز تنها در لایهٔ گلومرولوزا (خارج سلولی) بروز می‌یابد و آنزیم ۲۱- هیدروکسیلاز و ۱۷- هیدروکسیلاز که به ترتیب سازندهٔ کورتیزول و آندروژن‌اند، در لایه‌های فاسیکولاتا و

---

1. zone glomerulusa
2. zona faciculata
3. zone reticularis

رتیکولاریس ساخته می‌شوند.

ژن‌هایی که اطلاعات لازم برای آنزیم‌های $\alpha_{۱۷}$– هیدروکسیلاز سیتوزولیک، ۲۱–هیدورکسیلاز، و $\beta_{۱۱}$– هیدروکسیلاز میتوکندریایی را دربردارند، در سلول‌های ناحیهٔ فاسیکولاتا بروز می‌کنند. این آنزیم‌ها، طی یک سلسله واکنش‌ها و به کمک چند آنزیم دیگر، کورتیزول را تولید می‌کنند.

در سلول‌های منطقهٔ گلومرولوزا، ژن‌های آنزیم ۲۱– هیدروکسیلاز سیتوزولی بیان می‌شود، اما در این سلول‌ها، آنزیم $\alpha_{۱۷}$– هیدروکسیلاز بیان نمی‌شود. $\beta_{۱۱}$–هیدورکسیلاز میتوکندریایی و ۱۸– هیدروکسیلاز نیز در این سلول‌ها بیان می‌گردند که نتیجهٔ آن تولید مقدار بیشتری آلدوسترون نسبت به کورتیزول در این ناحیه است.

شکسته‌شدن زنجیرهٔ جانبی کلسترول، مرحلهٔ محدودکنندهٔ سرعت در بیوسنتز هورمون‌های استروئیدی در میتوکندری است. این مرحله، یک واکنش تک‌مرحله‌ای ساده نیست و ممکن است ۴ آنزیم درگیر این مرحله باشند.

چنانچه سیگنال‌های ویژهٔ سلول از کورتکس آدرنال ارسال گردد، هورمون‌های استروئیدی با سرعت بیشتری نسبت به حالت عادی سنتز می‌شوند. هورمون ACTH به‌همین‌ترتیب، سلول‌های رتیکولاریس و فاسیکولاتا را برای تولید کورتیزول و دهیدرو اپی‌آندوسترون تحریک می‌کنند. تنظیم سنتز آلدوسترون را در ادامه شرح می‌دهیم.

تاکنون تعداد زیادی (حدود ۵۰ نوع) استروئید را از بافت غدهٔ فوق‌کلیوی جدا کرده‌اند و آن‌ها را به‌صورت بلور خالص درآورده‌اند، ولی اکثر این استروئیدها، مواد حد واسط و متابولیت‌هایند و تنها تعداد کمی از آن‌ها به مقدار زیاد از غدهٔ فوق‌کلیوی ترشح می‌شوند. با این همه خارج‌کردن بخش قشری غدهٔ فوق‌کلیوی از بدن حیوانات پستاندار به مرگ حیوان می‌انجامد.

ساختمان اصلی هورمون‌های استروئیدی بخش قشری غدهٔ آدرنال در شکل نشان داده شده است.

شکل

### ۱.۲.۳ گلوکوکورتیکوئیدها

ترکیبات استروئیدی ۲۱ کربنی‌اند و اعمال فیزیولوژیک گوناگونی را برعهده دارند. مهم‌ترین عمل آن‌ها، پیشبرد فرایند گلوکونئوژنز است. ***کورتیزول*** اصلی‌ترین و فراوان‌ترین گلوکوکورتیکوئید در انسان است. این هورمون در ناحیهٔ فاسیکولاتا ساخته می‌شود. کورتیکوسترون که در ناحیهٔ فاسیکولاتا و گلومرولوزا ساخته می‌شود در انسان‌ها کمتر است، اما فراوان‌ترین هورمون گلوکوکورتیکوئیدی در جوندگان محسوب می‌شود.

#### *الف) تنظیم بیوسنتز گلوکوکورتیکوئید*

کورتیزول هورمونی گلوکوکورتیکوئیدی است و در تنظیم منفی ترشح ACTH نقش اصلی را برعهده دارد. روند بیوسنتز هورمون‌های استروئیدی غدهٔ فوق‌کلیوی با سازوکارهای گوناگونی تنظیم می‌گردد.

میزان ترشح کورتیزول بستگی به مقدار ACTH دارد. هورمون آزادکنندهٔ کورتیکوتروپین (CRH)، مقدار ACTH را کنترل می‌کند. این هورمون‌ها از طریق سازوکار بازخوردی منفی با هم ارتباط دارند، به‌طوری‌که کاهش غلظت کورتیزول آزاد، باعث تحریک ترشح CRH از هیپوتالاموس و افزایش ترشح ACTH از هیپوفیز پیشین می‌شود و برعکس.

بخش ترشحی قشری غدهٔ فوق‌کلیوی کاهش میزان سنتز کورتیزول را به دنبال دارد. شایان ذکر است که افزایش مقدار کورتیزول در خون، اثر ممانعتی مستقیم بر هیپوفیز پیشین دارد.

#### *ب) سازوکار ترشح گلوکوکورتیکوئیدها*

محصولات حد واسط در مراحل تولید هورمون بین سیتوپلاسم و بخش‌های داخلی میتوکندری حرکت می‌کنند و سرانجام به سیتوپلاسم می‌رسند و نهایتاً کورتیزول آخرین محصولی است که به خارج سلول ترشح می‌شود. به همین‌ترتیب، برداشت $\Delta^5-$ پرگنتولون از میتوکندری به $\beta 3-$ هیدورکسی $\Delta^5-$ استروئید دهیدروژناز فرایندی انتقالی

است. $\alpha_{17}$– هیدروکسیداز و $\alpha_{21}$– هیدروکسیلاز روی میکروزوم در سیتوپلاسم واقع شده‌اند. در نتیجه احتمالاً $\alpha_{17}$– هیدورکسی داکسی کورتیکوسترون باید با یک پروتئین انتقالی به‌طرف عقب (میتوکندری) انتقال یابد. اما $\beta_{11}$– هیدروکسیلاز که روی غشای درون میتوکندری واقع است، کورتیزول را می‌سازد. احتمالاً کورتیزول به‌صورت بسته‌بندی از میتوکندری خارج می‌شود و از سلول به فضای خارج سلولی و سپس به جریان خون ترشح می‌گردد.

**شکل** . سازوکار تنظیم بیوسنتز کورتیزول و آثار بازخوردی آن. همان‌طور که می‌بینید، کاهش میزان کورتیزول خون باعث تحریک هیپوتالاموس و ترشح CRH می‌شود. CRH با تحریک هیپوفیز پیشین موجب تحریک تولید ACTH می‌شود. با افزایش مقدار ACTH، بخش قشری غدهٔ فوق کلیوی برای سنتز کورتیزول تحریک می‌گردد و مقدار کورتیزول خون بالا می‌رود. افزایش مقدار کورتیزول خون، طی بازخورد منفی مانع عمل هیپوتالاموس می‌شود. در نتیجه، مقدار ترشح CRH کاهش می‌یابد و اثر تحریکی آن بر هیپوفیز پیشین از بین می‌رود و مقدار ACTH **نیز کاهش** می‌یابد. کاهش میزان ACTH ممانعت از عمل ترشحی بخش قشری غدهٔ فوق‌کلیوی و کاهش میزان سنتز کورتیزول را به دنبال دارد. شایان ذکر است که افزایش مقدار کورتیزول در خون، اثر ممانعتی مستقیمی نیز بر هیپوفیز پیشین دارد.

متأسفانه، هنوز اطلاعات کاملی از سطوح مولکولی این سناریو در دست نیست. کلسیم برای ترشح و کمک به پیوستن گرانول‌های ترشحی به غشای داخلی مورد نیاز است. کلسترول و استرهای آن، سوبستراهای مورد نیاز برای سنتز کورتیزول در میتوکندری‌اند. آنزیم استرکلسترول هیدروکسیلاز و پروتئین انتقال‌دهندهٔ کلسترول، با افزایش میزان cAMP تولیدشده با فعالیت ACTH، فعال می‌شوند.

### *ج) انتقال گلیکوکورتیکوئیدها در خون*

کورتیزول به سه شکل آزاد، متصل به پروتئین، و متابولیت‌های کورتیزول در پلاسما دیده می‌شود که در این بین تنها کورتیزول آزاد شکل فعال فیزیولوژیک هورمون است

و به‌طور مستقیم در بافت هدف عمل می‌کند. در حالت طبیعی کمتر از ۵ درصد کورتیزول گردش خون، به‌صورت آزاد وجود دارد. کورتیزول آزاد و متابولیت‌های آن در گلومرول‌ها ترشح می‌شوند.

دو سیستم اتصال به کورتیزول در پلاسما وجود دارد:

۱. **گلوبولین متصل‌شونده به کورتیزول** (CBG)، که یک نوع $\alpha_2$- گلوبولین و شبیه ترانس کورتین است. این پروتئین ناقل، در کبد ساخته و به جریان خون فرستاده می‌شود و تمایل زیادی برای اتصال به کورتیزول دارد.
۲. **آلبومین**، که تمایل کمی برای اتصال به کورتیزول دارد.

در مواردی که میزان کورتیزول موجود در پلاسما در حد طبیعی باشد، بخش اعظم کورتیزول، به CBG و بخش کوچکی از آن به آلبومین سرم وصل می‌شود. تمایل کورتیزول نسبت به آلبومین کم و نیمه‌عمر آن ۱٫۵ تا ۲ ساعت است.

در مواردی که میزان استروژن افزایش می‌یابد (مانند استفاده از داروهای خوراکی ضدبارداری یا حاملگی)، غلظت CBG نیز افزایش می‌یابد و افزایش مقدار CBG باعث افزایش میزان کورتیزول موجود در پلاسما می‌شود. علاوه بر کورتیزول، کورتیکوسترون، و پروژسترون نیز به CBG اتصال می‌یابند و با کورتیزول رقابت می‌کنند.

حدود ۸۰ درصد از ترکیبات ۱۷– هیدروکسی کورتیکوئیدی موجود در پلاسما را کورتیزول و متابولیت‌های آن تشکیل می‌دهد. ۲۰ درصد باقیمانده، شامل کورتیزول و ۱۱– داکسی کورتیزول است. تقریباً نیمی از کورتیزول موجود در گردش خون به شکل متابولیت‌هاست.

واکنش موقعیت $C_3$ این ترکیبات با گلوکورونید یا به مقدار کمتر با سولفات، باعث تغییر قابل ملاحظه‌ای در آن‌ها می‌گردد. این واکنش در کبد انجام می‌شود و باعث می‌شود مولکول‌های استروئیدی چربی‌دوست که غیرمحلول در آب‌اند، در آب حل شوند و به سهولت دفع گردند. بخش اعظم ترکیبات استروئیدی که از طریق صفرا وارد روده شده‌اند، طی گردش روده‌ای– کبدی بازجذب می‌شوند.

قریب ۷۰ درصد ترکیبات استروئیدی به‌صورت کنژوگه و از طریق ادرار، ۲۰ درصد از طریق مدفوع، و باقی از راه پوست دفع می‌شوند.

### د) آثار بازخوردی گلوکوکورتیکوئیدها

هنگامی‌که کورتیزول در پاسخ به ACTH تولید می‌شود، اثری بازخوردی بر عناصر مختلف سیستم آبشار هورمونی اعمال می‌کند. بدین‌سان حلقهٔ بلند بازخورد منفی به تأثیر کورتیزول بر سیستم هیپوتالاموس و هیپوفیز برمی‌گردد. بازخورد مهاری ACTH خیلی سریع است. بازخورد به هیپوکامپوز ممکن است فعالیت الکتریکی مناسب برای آزادسازی CRM آزادشدهٔ ACTH را از میان ببرد.

**شکل** . آثار بازخوردی هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی (کورتیزول)

### ه) فعالیت‌های مولکولی گلوکوکورتیکوئیدها

سلول‌های نهایی و سازندهٔ ایمونوگلوبولین‌ها، از دسته سلول‌هایی‌اند که تحت شرایط خاص و تأثیر طولانی‌مدت گلوکوکورتیکوئیدها از بین می‌روند. افزایش گلوکوکورتیکوئید جریان خون در شرایط استرس، منجر به تحریک پلاسماسل‌های تولیدکنندهٔ آنتی‌بادی می‌گردد. بنابراین، در چنین شرایطی، مقدار ایمونوگلوبولین خون افزایش می‌یابد.

اگرچه تأثیر غلظت‌های فیزیولوژیک هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی در واکنش‌های سیستم ایمنی بدن هنوز به خوبی شناخته نشده است، غلظت‌های بالای این

هورمون‌ها مثلاً غلظت‌هایی که برای جلوگیری از دفع عضو پیوندی تجویز می‌گردند یا غلظت‌هایی که برای درمان بیماری‌های خودایمنی[1] استفاده می‌شوند، باعث تخریب و انهدام سلول‌های لنفوسیت، کوچک‌شدن بافت لنفی و نهایتاً توقف واکنش‌های ایمنی می‌گردند.

گلوکوکورتیکوئیدها مانع تجمع لکوسیت‌ها در محل جراحت یا ضایعات التهابی می‌شوند و از ترشح ترکیباتی چون کینین، عامل فعال‌کنندهٔ پلاسمینوژن، پروستاگلاندین‌ها، و هیستامین از لکوسیت‌ها ممانعت به عمل می‌آورند، در نهایت مانع تکثیر سلول‌های فیبروبلاست در محل التهاب می‌شوند، و برخی فعالیت‌های آن‌ها مانند تولید کلاژن و فیبرونکتین را مهار می‌کنند.

تمامی این آثار باعث می‌شوند ترمیم زخم‌ها و جراحت‌ها به کندی صورت گیرد و محیطی مناسب و مساعدی برای رشد عوامل عفونت‌زا فراهم گردد. همهٔ این آثار بدین معناست که در افراد بیمار و در معرض غلظت‌های زیاد گلوکوکورتیکوئیدها واکنش‌های التهابی و ایمنی کاهش می‌یابد.

### و) عملکرد مولکولی گلوکوکورتیکوئیدها بر سلول‌های هپاتیک

در این بخش، عملکرد هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی بر سلول‌های کبد (غدهٔ هدف) بررسی می‌شود. بیشتر پاسخ‌های این بافت آنابولیکی است. در پایان، عملکرد این هورمون‌ها را بر سلول‌های تیموس بررسی می‌کنیم که پاسخ‌های آن به هورمون، اغلب کاتابولیکی است. همان‌طور که قبلاً نیز شرح دادیم، هورمون آزاد کورتیزول به غشای سلول کبدی نفوذ می‌کند. درحالی‌که در داخل سیتوپلاسم سلول است، با تمایل بالایی به گیرندهٔ اختصاصی خود متصل می‌شود و یک کمپلکس استروئید – گیرنده را تشکیل

---

1. autoimmune

می‌دهد. احتمالاً تغییراتی در شکل ساختاری گیرنده به‌وجود می‌آید و باعث می‌شود بتواند با هورمون استروئیدی ترکیب گردد، ولی بررسی میزان تغییر شکل و توصیف کامل آن با مشکلات زیادی روبه‌روست. گیرندهٔ گلوکوکورتیکوئید از کبد رت جداسازی و تخلیص شده است. برخی ویژگی‌های این گیرنده به شرح زیر است.

ظاهراً این گیرنده زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی دو مولکولی با وزن ۹۴۰۰۰ است و یک جایگاه اتصال به استروئید برای هر مولکول و یک جایگاه اتصال به DNA دارد. این ویژگی‌ها متعلق به فرم فعال‌شده یا متصل به DNA از کمپلکس استروئید– گیرنده است. گاه، پروتئین در فرم غیرمتقارن[1] ظاهر می‌شود که در این حالت ضریب اصطکاکی در حدود ۱٫۴ و درصد محوری حدود ۶–۵ دارد.

**شکل** نمایی شماتیک از نحوهٔ انتقال هورمون‌های استروئیدی به درون هسته و تأثیر آن در بیان ژن

***ز) عملکرد بیولوژیکی هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی و گیرنده‌های داخل سلولی***

هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی پس از اتصال به گیرندهٔ داخل سلولی اختصاصی در سلول هدف، فعالیت خود را آغاز می‌کنند. پس از آن، هورمون‌ها به درون هسته وارد می‌شوند و به جایگاه ویژه‌ای روی مولکول DNA متصل می‌شوند.

میزان تأثیر بیولوژیکی هورمون‌های استروئیدی به قدرت و تمایل هورمون در اتصال به گیرندهٔ خود و غلظت فرم آزاد آن‌ها در پلاسما بستگی دارد.

کورتیزول، کورتیکوسترون، و آلدوسترون همگی با تمایل زیادی به گیرنده‌های هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی متصل می‌شوند؛ البته از آنجا که تحت شرایط

---

1. asymetric

فیزیولوژیکی، غلظت کورتیزول موجود در پلاسما بیشتر از سایرین است، کورتیزول هورمون اصلی است.

گیرندهٔ هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی در انسان ۷۷۷ اسید آمینه دارد. جایگاه اتصال به DNA (DBD) در موقعیت بین اسیدهای آمینه ۴۲۱ و ۴۸۶ قرار دارد. تمامی اعضای این دسته از گیرنده‌ها دارای اجزای زیرند: اجزای متصل‌شونده به لیگاند، اجزای فعال‌سازی ترانس (نواحی taul۱ و tau۲)، و اجزای متصل‌شونده به DNA.

بیشتر جایگاه‌های آنتی‌ژن، در نیمهٔ اولیهٔ گیرنده قرار دارند (نیمه‌ای که N – ترمینال پروتئین در آن واقع است). این نیمه ناحیه‌ای دارد که عملکرد ژن را تنظیم می‌کند (فعال‌سازی ترانس). حوزه‌های متصل‌شونده به DNA و حوزهٔ دیگر فعال‌سازی ترانس (tau۲ که به **آن** $AF_۲$ یا عملکرد فعالسازی ۲) در نیمهٔ انتهایی ( N – ترمینال) گیرنده قرار دارند. $AF_۲$ فعال‌کنندهٔ ترانس وابسته به لیگاند است، در حالی‌که $AF_۱$ مستقل از لیگاند است.

چنانچه اجزای متصل‌شونده به هورمون به C– ترمینال نزدیک باشد، اجزای متصل‌شونده به DNA در مولکول گیرنده وجود دارد که در آن واحدهای – Cys – Lys – Arg فراوان است. با مقایسهٔ این نواحی با پروتئین‌های شناخته‌شدهٔ دیگری که به DNA اتصال می‌یابند (از قبیل TFIIIA)، می‌توان احتمال داد که ساختمان این پروتئین‌ها نیز به شکل طرح انگشت روی[1] باشد.

### ح) گلوکوکورتیکوئیدها، آنالوگ‌ها، و ترکیبات آنتی گلوکوکورتیکوئیدی

بیشتر اعمال گلوکوکورتیکوئیدهای طبیعی مهم را شرح دادیم. کورتیزول در انسان، کورتیکوسترون در موش، و دیگر ترکیبات گلوکوکورتیکوئیدی در آزمایشگاه سنتز

---

1. zinc finger

می‌شوند و بسیاری از این‌ها پتانسیل بیشتری نسبت به هورمون‌های طبیعی دارند.

بیشتر آنالوگ‌های سنتزی گلوکوکورتیکوئیدها نسبت به کورتیزول، با کارایی کمتری (قریب ۷۰ درصد) به CBG متصل می‌شوند. به همین دلیل است که بعضی از این آنالوگ‌های مصنوعی، در دوزهای کم، اثری شبیه سندروم کوشینگ را از خود بروز می‌دهند.

### ط) آنتاگونیست‌های داروهای گلوکوکورتیکوئیدی

تنها راه خالی‌کردن و پاک‌کردن کامل این هورمون‌ها از گردش خون حیوانات آزمایشگاهی، برداشتن غدهٔ آدرنال (منشأ اصلی این هورمون‌ها) از طریق جراحی است. خرگوش‌های آزمایشگاهی معمولاً ۳ روز بعد از آدرنالکتومی یا هیپوفیزکتومی تقریباً به‌طور کامل تهی از کورتیکوسترون می‌شوند. این حیوانات باید تحت شرایط مناسب محیطی و بدون استرس قرار بگیرند و باید نمک در آب آشامیدنی آن‌ها وجود داشته باشد، زیرا طی آدرنالکتومی، هورمون‌های استروئیدی از قبیل آلدوسترون از ۳ لایه کورتکس آدرنال حذف می‌گردد. هیچ راهی برای پاک‌کردن حیوان از گلوکوکورتیکوئیدهای آندوژنی با استفاده از دارو وجود ندارد. دو عامل مهم زیر، مقدار گلوکوکورتیکوئید را در گردش خون کمتر می‌کنند: متی‌راپن[1]، و آمینوگلوتتایمید[2].

### ی) آثار متابولیکی هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی

این هورمون‌ها به چند روش، باعث افزایش میزان سنتز گلوکز می‌شوند:

۱. این هورمون‌ها با آزادسازی اسیدهای آمینهٔ قندساز در بافت‌های محیطی مانند عضله و سلول‌های لنفی، همچنین با فراهم‌کردن شرایط لازم برای فعالیت هورمون‌های

---

1. metyrapone
2. aminoglutethimid

تسریع‌کنندهٔ سنتز گلوکز، تولید گلوکز را در کبد افزایش می‌دهند. البته این آثار گلوکوکورتیکوئیدها با ترشح انسولین که اثر مخالف دارد، خنثی می‌شود و نهایتاً از برآیند این آثار، میزان قند خون ثابت می‌ماند. بنابراین، افرادی که به هر دلیل دچار نقص در هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی‌اند با مشکل کاهش قند خون (هیپوگلیسمی) و افراد دچار نقص انسولین با افزایش قندخون مواجه‌اند.

۲. فعال‌سازی آنزیم‌های اصلی مسیر گلوکونئوژنز و سرعت‌بخشیدن به این فرایند. پژوهش‌ها نشان داده‌اند این هورمون‌ها در تنظیم بیان ژن‌های سازندهٔ آنزیم پیرووات کربوکسی کیناز (PEPCK) شرکت دارند.

۳. افزایش سرعت سایر واکنش‌های متابولیکی.

هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی، با فعال‌سازی آنزیم گلیکوژن سینتتاز، میزان ذخیرهٔ گلیکوژن در کبد را افزایش می‌دهند. این هورمون‌ها فرایند لیپولیز (تجزیهٔ لیپیدها) را در اندام‌ها افزایش می‌دهند و در غلظت‌های بالاتر از سطح فیزیولوژیک موجب تحریک فرایند لیپوژنز (تولید لیپید) در بخش‌های دیگر بدن از قبیل صورت و گردن می‌شوند.

هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی، بر متابولیسم پروتئین و RNA و مقادیر بالاتر از حد فیزیولوژیک، در شرایط خاصی منجر به تخریب (کاتابولیسم) آن‌ها می‌گردند. این هورمون‌ها بر سازوکارهای دفاعی بدن نیز آثار بسزایی دارند، از جمله:

۱. باعث تخریب نوع خاصی از لنفوسیت‌های انسانی و در نتیجه تضعیف پاسخ ایمنی می‌گردند.

۲. با کاهش تعداد لکوسیت‌های موجود در گردش خون و کاهش حرکت لکوسیت‌های بافتی، مانع تکثیر فیبروبلاست‌ها و القای لیپوکورتین‌ها می‌شوند که مهارکنندهٔ آنزیم فسفولیپاز $A_2$اند. در نتیجه، پاسخ التهابی کاهش می‌یابد و تضعیف می‌شود و از سرعت تولید مولکول‌های ضد التهابی از قبیل PGها و لوکوترین‌ها کاسته می‌شود.

این هورمون‌ها، تنظیم فشارخون و حفظ آن در حالت طبیعی را برعهده دارند و

به همراه هورمون‌های بخش مرکزی غدهٔ فوق‌کلیوی در شرایط استرس، بدن را برای پاسخ‌های لازم آماده می‌کنند. با کاهش ترشح ADH، میزان آب، و با افزایش مقدار آنژیوتنسین، میزان الکترولیت‌ها ($Na^+$) را در بدن به حالت تعادل نگه می‌دارند که همین آثار این هورمون‌ها با آزادسازی اسیدهای آمینهٔ قندساز در بافت‌های محیطی مانند عضله و سلول‌های لنفی، همچنین با فراهم‌کردن شرایط لازم جهت فعالیت هورمون‌های تسریع‌کنندهٔ سنتز گلوکز، تولید گلوکز را در کبد افزایش می‌دهند.

شکل مسیر متابولیکی از کرتیکوسترون (A) و کورتیزول (B) و بازتولید آن (D)

### ۲.۲.۳ مینرالوکورتیکوئیدها

ترکیبات استروئیدی ۲۱ کربنی‌اند و مسئولیت آن‌ها بازجذب $Na^+$ و دفع $K^+$ و $H^+$ از کلیه‌هاست. ***آلدوسترون*** مهم‌ترین هورمون متعلق به این گروه است و تنها در لایهٔ گلومرولازا ساخته می‌شود.

#### *الف) تنظیم بیوسنتز آلدوسترون*

روش تنظیم مقدار تولید آلدوسترون از سلول‌های گلومرولوزا کاملاً متفاوت است. کاهش حجم خون، کاهش غلظت یون سدیم در خون، و کاهش فشارخون یا ترشح کاتکولامین‌ها از سلول‌های جذب گلومرولی کلیه و اثر آنژیوتنسین II، سیگنال اولیهٔ تولید آلدوسترون‌اند. هر کدام از این تحریکات منجر به آزادسازی رنین می‌شوند که آنزیمی با فعالیت پروتئولیتیک است و در سلول‌های جنب گلومرولی حضور دارد.

اثر رنین بر گلوبولین آلن II پلاسما باعث آزادسازی یک دکاپپتید طی هیدرولیز می‌شود که یک ترتیب هیدروفوبیک (با ۱۳–۱۰ آمینو اسید) از باندهای پپتیدی لوسیل–لوسیل است. در نتیجه، این دکاپپتید آنژیوتانسین I، واسطه‌ای بدون فعالیت هورمونی است. سپس به آنژیوتانسین I، آنزیمی معکوس‌کننده[1] حمله می‌برد که در سطح وسیع در اپتیلیوم عروق و ریه، کبد، کورتکس آدرنال، لوزالمعده، کلیه، طحال، و نوروهیپوفیز وجود دارد. این آنزیم یک کربوکسی پپتیداز است که پپتیدهای با انتهای کربوکسی -His Leu را به پپتیدهای متصل به phe و His می‌شکند. در نتیجه، دی‌پپتیدی غیرفعال ایجاد می‌شود و اکتاپپتید حاصل آنژیوتانسین II است. این هورمون نیمه‌عمر کوتاهی حدود یک دقیقه دارد، زیرا فعالیت آن با آنژیوتانسیناز تخریب می‌شود که آنزیمی فعال‌شونده با یون کلسیم است که در بستر عروق محیطی یافت می‌شود. این هورمون علاوه بر اثر بر سلول‌های قسمت گلومرولوزای کورتکس آدرنال، عضلات صاف عروق را جهت اثر انقباضی نوراپی‌نفرین آماده می‌سازند. همچنین، یکسری سلول‌های غشایی خارجی خاصی به‌عنوان گیرندهٔ آنژیوتانسین در قسمت گلومرولوزای کورتکس آدرنال وجود دارد.

اتصال هورمون به گیرنده باعث فعال‌سازی آدنیلات سیکلاز بر سطح سیتوپلاسمیک و سپس زوج‌شدن آنزیم گیرنده و تحریک سطح داخلی سلولی AMP می‌شود که سازوکارهای آن را شرح دادیم. به دنبال آن سنتز آلدوسترون افزایش می‌یابد. مقادیر قابل توجه این هورمون فقط در استرس ایجاد می‌شود.

سیستم رنین– آنژیوتنسین و مقدار یون پتاسیم، از مهم‌ترین عوامل مؤثر بر تنظیم سرعت سنتز آلدوسترون‌اند. علاوه بر این‌ها، مقدار سدیم و ACTH و سازوکارهای عصبی نیز در این امر دخالت دارند ولی نقش آن‌ها کمرنگ‌تر است.

---

1. converting

۱. سیستم رنین– آنژیوتنسین. مهم‌ترین عامل مؤثر در تنظیم فشارخون و متابولیسم الکترولیت‌هاست. آنژیوتنسین II، اصلی‌ترین عامل در این سیستم است. سازوکار تولید آنژیوتنسین به این صورت است که ابتدا آنژیوتنسینوژن (یک نوع $\alpha_2$-گلوبولین) که پپتیدی با ۱۱ اسیدآمینه است، تحت اثر آنزیمی رنین، N– ترمینال خود را از دست می‌دهد و به آنژیوتنسین I که دکاپپتید است تبدیل می‌گردد.

رنین آنزیمی پروتئولیتیک است و در سلول‌های جنب گلومرولی[1] شریانچه‌های آوران کلیوی ساخته می‌شود. سلول‌های سازندهٔ رنین، به دلیل موقعیت خود، به تغییرات فشارخون حساس‌اند و عوامل مؤثر بر ترشح رنین، از طریق این سلول‌های گیرندهٔ فشار[2] عمل می‌کنند. سلول‌های سازندهٔ رنین، به تغییرات غلظت یون‌های $Na^+$ و $Cl^-$ موجود در مایع لوله‌های کلیوی نیز حساس‌اند؛ بنابراین، عوامل کاهش‌دهندهٔ مایعات بدن (از قبیل کم‌شدن آب بدن، کاهش فشار خون، از دست‌دادن مایعات بدن یا خونریزی) یا افزایش‌دهندهٔ غلظت NaCl، ترشح رنین را تحریک می‌کنند.

هورمون‌های استروژن و گلوکوکورتیکوئید، محرک ساخت آنژیوتنسین در کبدند. تغییرات کوچکی در مقدار آنژیوتنسینوژن[3]، آنژیوتنسین I را به آنژیوتنسین II تبدیل می‌کند. طی این واکنش، پیوند پپتیدی بین هیستیدین و فنیل‌آلانین شکسته می‌شود و دو اسیدآمینهٔ هیستیدین (His) و لوسین (leu) موجود در N– ترمینال (انتهای آمینی) زنجیرهٔ دکاپپتید جدا می‌شوند. این دی‌پپتید غیرفعال است. آنزیم مبدل آنژیوتنسین، گلیکوپروتئینی است و در پلاسما، سلول‌های اندوتلیال و ریه‌ها وجود دارد.

آنژیوتنسیناز، که آنزیمی فعال‌شونده با $Ca^{2+}$ است و در بستر عروق محیطی یافت می‌شود، تخریب می‌گردد.

---

1. Juxtaglomerular cells
2. barro receptors
3. angiotensin – converting enzyme

اتصال آنژیوتنسین II به گیرنده‌های اختصاصی که در بخش گلومرولوزای بخش قشری غدهٔ فوق‌کلیوی قرار دارند، منجر به فعال‌سازی آدنیلات‌سیکلاز سطح سیتوپلاسمی غشا و همراهی آدنیلات‌سیکلاز با گیرنده و افزایش میزان cAMP داخل سلولی و نهایتاً افزایش سنتز آلدسترون می‌گردد. مقادیر قابل توجهی از هورمون آلدوسترون، در زمان استرس ایجاد می‌شوند.

آنژیوتنسین II با اثر بر دیوارهٔ سرخرگ‌های خیلی کوچک و انقباض آن‌ها، باعث افزایش فشار خون و ممانعت از آزادشدن رنین از پلاسمای جنب گلومرولی می‌گردد. آنژیوتنسین II از محرک‌های قدرت‌مند تولید آلدوسترون است و مستقیماً فوق‌کلیه (آدرنال) را تحریک می‌کند. لیکن هیچ اثری بر تولید کورتیزول ندارد.

اتصال آنژیوتنسین II به گیرنده‌های اختصاصی در سلول‌های گلومرولوزا، اثری بر آنزیم آدنیلات سیکلاز و cAMP ندارد. احتمالاً پیامبر ثانویهٔ این هورمون، یون کلسیم است که نهایتاً به تحریک تبدیل کلسترول به پرگننولون و کورتیکواسترون به آلدوسترون می‌انجامد.

۲. **پتاسیم**. میزان پتاسیم موجود در پلاسما نیز بر سنتز و ترشح آلدوسترون تأثیر دارد، به‌طوری‌که افزایش حدود ۰٫۱ میلی‌اکی‌والان پتاسیم، تولید آلدوسترون را تحریک می‌کند. آثار یون پتاسیم مشابه آنژیوتنسین II است، ولی سازوکار عمل آن هنوز به خوبی شناخته نشده‌است. یون پتاسیم نیز مانند آنژیوتنسین II اثری بر تولید کورتیزول ندارد.

۳. **ACTH و سدیم**. کمبود ACTH در درازمدت باعث کاهش سنتز و ترشح آلدوسترون می‌گردد. کاهش غلظت $Na^+$ در پلاسما موجب افزایش سنتز آلدوسترون و افزایش غلظت $Na^+$ در پلاسما موجب کاهش سنتز آلدوسترون می‌گردد.

### *ب) آنتاگونیست‌های آلدوسترون*

از میان آنتاگونیست‌های مصنوعی فعال آلدوسترون، اسپیرونولاکتان‌ها در دسترس‌اند. این ماده به خودی خود نمی‌تواند یون سدیم را حفظ کند و فعالیت آن از طریق تکمیل اتصال آلدوسترون به گیرندهٔ آلدسترون محقق می‌شود. گرچه ترکیبات دیگری نیز وجود

دارند که آثار ضدمینرالوکورتیکوئیدی غیرمستقیم دارند، اسپیرونولاکتون بیش از بقیه مصرف می‌شود.

### *ج) متابولیسم آلدوسترون*

آلدوسترون، به سرعت توسط کبد برداشته می‌شود، به‌طوری‌که تقریباً همهٔ هورمون، طی ۴۸ ساعت متابولیزه می‌شود. آلدوسترون فاقد پروتئین حامل در پلاسماست؛ بنابراین، ابتدا در کبد به تتراهیدروآلدوسترون ۳-گلوکورونید تبدیل می‌شود تا از طریق ادرار دفع شود.

## ۳.۲.۳ کاتکول‌آمین‌ها

کاتکول‌آمین‌ها در اعصاب آدرنرژیک سیستم عصبی سنتز و ترشح می‌شوند و همراه با اعصاب کولینرژیک، دو ناقل اصلی ارتباطات عصبی- شیمیایی را تشکیل می‌دهند. اعصاب آدرنرژیک سیستم عصبی نوراپی‌نفرین (آدرنالین)، و اعصاب کولینرژیک استیل‌کولین را سنتز و ترشح می‌کنند. انواع مختلفی از اعصاب دیگر نیز وجود دارند که نوروترانسمیترهای اضافه‌ای را سنتز می‌کنند، از جمله اعصاب سروتونرژیک، دوپامینرژیک، ملاتونرژیک، و انکفالینرژیک. حتی بعضی پلی‌پپتیدها مثل انسولین هم دیده شده که علاوه بر پانکراس در مغز نیز وجود دارند و ممکن است مثل نوروترانسمیترها عمل کنند. به همین علت خط مرز بین سیستم عصبی مرکزی و سیستم اندوکرین به‌نحوی مشخص شده‌است.

برخی کاتکول‌آمین را هورمونی با منشأ مرکز فوق‌کلیوی (مدولا) می‌دانند، نه با منشأ سیستم عصبی مرکزی. با این همه، در جایی که سیستم عصبی نوروترانسمیترهای آدرنرژیک کاملاً نوراپی‌نفرینی است، محصولات مدولا در بیشتر گونه‌ها، ولی نه همه، به طور غیرعادی اپی‌نفرین است و مقدار اضافه‌ای هورمون نوراپی‌نفرین در نتیجهٔ استرس‌های ناگهانی محیطی مثل ترس ترشح می‌شود.

مرکز فوق‌کلیه از اعصاب تعدیل‌نشده‌ای تشکیل‌شده که اکسون‌های طولانی و پایانهٔ عصبی ندارند و اصولاً جسم سلولی‌اند که به منظور فعالیت ترشحی شکل

گرفته‌اند. بنابراین، در حواس اندوکرین عامل محرک مدولای آدرنال تنها سیگنال‌های محیطی است که از طریق عصب کولینرژیک منفرد از سیستم عصبی سمپاتیک منتقل می‌شود که در سیناپس سلول‌های کرومافینی مدولا تمام می‌شود.

هورمون‌های کاتکول‌آمینی به گیرندهٔ سلول‌های کبدی یا هر جای دیگری متصل می‌شوند. گلیکوژن را به گلوکز تبدیل می‌کنند که سبب ورود آن به جریان خون (به منظور سوخت حین استرس) می‌شوند. تغییرات فیزیولوژیکی دیگر وابسته به کاتکول آمین‌های آدرنال، شامل تغییر فشار خون و عملکرد قلب، از طریق گیرنده‌های آدرنرژیک صورت می‌گیرد.

سیستم در کل به کورتکس آدرنال برای ادامهٔ حیات نیازمند است. بخش مرکزی غدهٔ آدرنال (مدولا) را در بیمارانی که ترشح کاتکول‌آمین زیادی دارند می‌توان برداشت، بدون اینکه خطری زندگی بیمار را تهدید کند. با این همه، برداشتن بخش قشری غدهٔ آدرنال (کورتکس) تنها در صورتی بی‌خطر خواهد بود که شرایط فرد بدون استرس و از نظر نمک تأمین باشد.

### *الف) فعالیت شیمیایی*

ساختمان نوراپی‌نفرین و تعدادی از ترکیبات در شکل نشان داده شده است. ترکیبات شبه اپی‌نفرین متعددی از نظر قدرت افزایش فشار خون یا توانایی ایجاد انقباض در مسیر آئورت در آزمایشگاه مقایسه شده‌اند. ساختمان فنیل‌اتیل‌آمین اساس این فعالیت است. هیدروکسیله‌شدن حلقهٔ فعالیت فشاری را افزایش می‌دهد. بعضی ایمیدازولین‌های جانشین مثل بنزیل ایمیدازولین (شکل ) فعالیت آدرنرژیک دارند. این نوع ساختمان مثل فنیل‌اتیل‌آمین نمود می‌کند که بخش اتیل‌آمین آن حلقوی است.

شکل

### *ب) بیوشیمی سلول‌های کرومافین بخش مرکز آدرنال (فوق‌کلیه)*

ارتباط بخش قشری و مرکزی غدهٔ آدرنال در شکل نشان داده شده است.

ترشحات کورتکس در مدولا (مرکز) گردش می‌کنند و به جریان خون وارد می‌شوند. به‌همین صورت سیگنال‌های محیطی‌ای که باعث ترشح اپی‌نفرین از مدولا می‌شوند نیز سنتز گلوکوکورتیکوئید در کورتکس را تحریک می‌کنند. کورتیزول آماده در مدولا برای افزایش سرعت تبدیل نوراپی‌نفرین به اپی‌نفرین ضروری است. قابلیت دسترسی به گلوکوکورتیکوئید در شکل نشان داده شده‌است. همان‌طور که می‌بینید، سیگنال‌های اولیهٔ حاصل از تحریک هورمون آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) در کورتکس باعث تحریک آزادسازی گرانول‌های ترشحی عصبی از طریق سیستم لیمبیک هیپوتالاموس و سیستم عصبی خودکار از طریق اعصاب کولینرژیک در غشای سلول‌های کرومافین می‌شوند.

شکل

بعضی شکل‌گیری‌های مجدد ماکرومولکول‌ها در غشای سلولی رخ می‌دهد. احتمالاً فسفولیپیدها را درگیر می‌کند و کانال کلسیم اجازهٔ ورود این یون‌ها از فضای خارج سلول را پدید می‌آورد. در بعضی موارد، $Ca^{2+}$ به روش تسهیل‌شده از گرانول‌های ترشحی عصبی انتشار می‌یابد. احتمال دارد که این انتشار با اتصال کلسیم ($Ca^{2+}$) به گرانول‌ها، همچنین غشای داخلی پلاسما ایجاد شود و همچون پلی فرایند اگزوسیتوز را تسهیل و محتویات گرانول را به درون سینوس‌های وریدی جاری کند. سپس، از طریق سوراخ‌ها به مویرگ‌های موضعی وارد می‌شود.

فرایند سنتز کاتکول‌آمین در سلول‌های کرومافین در شکل نشان داده شده‌است. تیروزین (یا فنیل‌آلانین) از طریق جریان خون وارد سلول و مایع خارج سلولی می‌شود. در سیتوزول، تیروزین توسط تیروزین هیدروکسیلاز به دی هیدروکسی فنیل‌آمین (DOPA) تبدیل می‌گردد (شکل ). تیروزین هیدروکسیلاز آنزیم تنظیم‌کنندهٔ سرعت در سنتز کاتکول‌آمین‌ها در همهٔ نورون‌های آدرنرژیک است. L– DOPA با L – آمینو اسید دکربوکسیلاز که در سیتوزول قرار گرفته به دوپامین تبدیل می‌شود. دوپامین باید وارد گرانول ترشحی عصبی شود، زیرا آنزیم‌های کاتالیزکنندهٔ مسیرهای بیوسنتزی کاتالیتیک در آنجا قرار دارند. نوراپی‌نفرین شکل گرفته در گرانول

باید به خارج ریخته شود تا توسط فنیل‌اتانول‌آمین ان- متیل ترانسفراز (PNMT)، آنزیم انتهایی مسیر که در سیتوزول وجود دارد، به اپی‌نفرین تبدیل شود. اپی‌نفرین موجود در سیتوزول باید به گرانول ترشحی عصبی برگردد و تا زمان ترشح ذخیره گردد. فرایند بازجذب به ATPase غشای گرانول مرتبط است. موضوع حرکت واسطه‌ها در مسیر بیوسنتز بین قسمت‌های داخل سلولی، موضوع جدیدی نیست و مشابه این حرکت را در سنتز هورمون‌های استروئیدی می‌بینیم.

### ج) تنظیم بیوسنتز

تیروزین هیدروکسیلاز آنزیم محدودکنندهٔ سرعت در بیوسنتز اپی‌نفرین است (شکل ) که به‌صورت آلوستریک به‌وسیلهٔ نوراپی‌نفرین مهار می‌شود. احتمالاً آنزیم اولیه جایگاه الوستریک باارزش ثابت تعادل ($K_i$) دارد که لحظه‌به‌لحظه با میزان نوراپی‌نفرین در سیتوزول افزایش می‌یابد. بدون شک این آنزیم، از شاخص‌های فیزیولوژیکی است، زیرا نوراپی‌نفرین نمی‌تواند بدون اولین ورود به گرانول‌های ترشحی عصبی متابولیزه شود. اگر چه احتمال دارد این آنزیم در همهٔ مسیرها محدودکنندهٔ سرعت نباشد، غلظت آن در سیتوزول کاملاً مؤثر است. همچنین، تیروزین هیدروکسیلاز به‌ندرت با حداکثر سرعت عمل می‌کند. به‌همین دلیل حداقل در بعضی شرایط، ممکن است مواد اولیه کنترل شوند. در غلظت‌های مناسب نوراپی‌نفرین به محل آلوستریک روی تیروزین هیدروکسیلاز متصل می‌شود و تغییر در شکل و افزایش در تیروزین را سبب می‌شود.

شکل

جالب اینجاست که هورمون آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH)، که قبلاً از آن در قسمت فاسیکولاتا و رتیکولاریس کورتکس در سنتز استروئید نام بردیم، به گیرندهٔ غشای سلول‌های کرومافین متصل می‌شود و مقدار درون سلولی cAMP را تحریک می‌کند (شکل ). cAMP افزایش‌یافته پروتئین‌کینازها را فعال می‌کند که بعضی از پروتئین‌های سلول را فسفریله می‌نمایند. پروتئین کیناز فعال‌شده، به‌طور جایگزین در هسته جای می‌گیرد، جایی که واکنش تحریک می‌شود و باعث افزایش سرعت سنتز

تیروزین هیدروکسیلاز می‌شود.

شکل

نهایتاً، سطح تیروزین هیدروکسیلاز تحت کنترل عصبی نیز هست. آنزیم دکربوکسیلاز تحت دو کنترل هورمونی یا عصبی خاص است. دوپامین β- هیدروکسیلاز آنزیمی تنظیم‌کننده است و مثل تیروزین هیدروکسیلاز، سنتز آن تحت کنترل عصبی است. سطح آن در سلول و در نتیجه در گرانول‌های ترشحی عصبی با ACTH و طی افزایش درون سلولی cAMP تأثیر می‌پذیرد. آنزیم نهایی در مسیر، PNMT است که با کورتیزول توسط گیرنده‌های سیتوپلاسمیک گلوکوکورتیکوئید و احتمالاً در سطح رونویسی القا می‌شود (شکل ). استرس طولانی‌مدت، میزان PNMP را تنها تا حدود ۵۰ درصد با کورتیزول افزایش می‌دهد. در شرایط مشابه به نظر می‌رسد که تیروزین هیدروکسیلاز تنظیم‌کننده باشد و تا سه برابر افزایش می‌یابد.

شکل

فعالیت تیروزین هیدروکسیلاز نیمه‌عمر سه روزه دارد، که از ارزیابی سرعت افت آن به دنبال حذف استرس طولانی‌مدت (مزمن) حاصل می‌شود. قطع اعصاب غدهٔ فوق‌کلیه با قطع عصب اسپلانکنیک مانع افزایش تیروزین هیدروکسیلاز و دوپامین بتا- هیدروکسیلاز در حیوانات تحت استرس می‌شود، درحالی‌که فعالیت PNMT با استرس بلندمدت نیز القا می‌گردد. بنابراین، تحریکات عصبی (شکل ) نیازمند تحریک تیروزین هیدروکسیلاز و دوپامین β- هیدروکسیلاز است. در استرس‌های مکرر یا طولانی‌مدت که اپی‌نفرین به میزان کافی از بخش مرکزی فوق‌کلیه ترشح می‌شود، توانایی سنتز کاتکول‌آمین افزایش می‌یابد، که با افزایش آنزیم‌های مسیر بیوسنتز توضیح داده شده در بالا همراه است.

شکل

### *د) محتویات گرانول‌های ترشحی عصبی*

در گرانول‌های ترشحی عصبی محتویات اپی‌نفرین، ATP، دوپامین بتاهیدروکسیلاز، انکفالین‌ها، و پپتیدهای حاوی انکفالین یافت می‌شود. این گرانول‌ها محیط اسیدی دارند و شرایط جهت ثبات اپی‌نفرین مستعد است. حذف دوپامین هیدروکسیلاز از کرومافین، وقتی که محتویات گرانول به خارج ریخته می‌شود، فرصت زمانی مورد نیاز برای تولید مجدد اپی‌نفرین در سطح زیاد را ایجاد می‌کند. این فرایند وابسته به زمان تولید مجدد دوپامین هیدروکسیلاز است. ترشح اپی‌نفرین باعث انقباض سیستم عروقی و در کبد باعث شکسته‌شدن گلیکوژن می‌شود که هر دو فرایند را گیرنده‌های α تنظیم می‌کنند.

انکفالین‌ها در سیستم عصبی مرکزی اثر مسکنی دارند. راه‌های ترشح هورمون‌های پلی‌پپتیدها در جریان خون از مرکز آدرنال مشخص نشده‌است. مشکلاتی در انتقال آن‌ها به مغز به علت سد مغزی- خونی وجود دارد که در آن محل عمل نمی‌کند. ترشح انکفالین‌ها از گرانول‌های ترشحی مرکز غدهٔ فوق‌کلیه، متناسب با ترشح اپی‌نفرین است. انکفالین در گرانول به‌همراه اپی‌نفرین ذخیره می‌شود. اپی‌نفرین، پس از تغییر در سیتوزول، با PNMT باید وارد گرانول کرومافین شود، لذا یون منیزیم و ATP توأم با گرادیان یون هیدروژن جذب آن را توسط گرانول‌های ترشحی عصبی تحریک می‌کند. پمپ پروتونی Mg- ATPase و جایگاه انتقال آنیونی، که جزئی از کمپلکس ماکروملکولی است، در غشای گرانول‌های کرومافینی ظاهر می‌شود. محیط اسیدی داخلی (pH=۵/۷) گرانول با pH ایده‌آل دوپامین بتا-هیدروکسیلاز (pH=۵/۵) توأم است و جداسازی این آنزیم‌ها را توضیح می‌دهد.

سلول‌های کرومافینی در شرایط کشت سلولی باقی می‌مانند و به‌صورت denovo از آمینو اسیدهای رادیواکتیو، met و leu- انکفالین را سنتز می‌کنند. رزرپین (شکل ) دارویی با فعالیت کاهندهٔ کاتکول آمین، باعث برداشتن تقریباً کامل کاتکول آمین از سلول‌های کرومافین می‌شود، اما سنتز انکفالین به‌خصوص met-انکفالین در این شرایط افزایش می‌یابد. در بخش مرکزی آدرنال معمولاً مقدار met-انکفالین چندین برابر leu-انکفالین است. پنتاپپتیدانکفالین آزاد حدود ۵٪ کل پپتیدهای انکفالین موجود در مرکز آدرنال را شامل می‌شود.

شکل

جزئیات سازوکار وقایع درون‌سلولی فرایند اگزوستوز ترشحی عصبی مشخص نشده است. در این خصوص یون کلسیم دخالت دارد و در قسمت‌های سیتوزولیک به‌دنبال ترشح استیل‌کولین از اعصاب کولینرژیک خودکار سمپاتیک و اتصال بعد از سیناپس افزایش می‌یابد. حوادث اگزوسیتوتیک به‌صورت پروسهٔ همه یا هیچ است که تمام محتویات گرانول درون فضای خارج سلول ترشح‌شده و از طریق منافذ مویرگی به جریان خون موضعی وارد می‌شود. حتی به نظر می‌رسد اپی‌نفرین و انکفالین‌ها در سلول‌های کرومافینی وجود داشته باشند. شواهد اخیر نشان می‌دهند سنتز آن‌ها تحت روش کنترلی متفاوتی است. گرانول خالی را احتمالاً سلول‌های کرومافینی بازجذب می‌کنند، یا از محل اتصال در غشای کرومافین چرخهٔ مجددی می‌یابند، زیرا گرانول خالی در سلول‌های مدولا (مرکز آدرنال) بعد از ترشح دیده می‌شود. طی اگزوسیتوز همهٔ محصولات پروسه پروانکفالین ترشح می‌شود که شامل مقادیر زیاد یا حتی کمتر خود پروانکفالین نیز هست. سه پپتید حاوی انکفالین در یک سیستم فعال‌تر از خود پنتاپپتیدند که شامل پپتید، هپتاپپتید، و اکتاپپتیدند. گیرنده‌های انکفالین در بافت‌های زیادی که هورمون‌ها می‌توانند فعالیت کنند وجود دارند، اما در مغز فعالیت ندارند.

پروستا گلاندین $E_2$ ($PGE_2$) به‌طور اختصاصی به قسمت‌های خاص سلول‌های مدولای آدرنال گاوی و انسان متصل می‌شود. این اتصال به درمان با فسفولیپازها، گلیکوزیدها و تریپسین، و معرف‌های سولفیدریل حساس است. جداسازی $2nMPGE_2$ نشان‌دهندهٔ اتصال محکم است. محل گیرنده برای $PGE_2$ در برابر دیگر پروستاگلاندین‌ها و پروستاسیکلین ($PGI_2$) که تمایل کمتری به اتصال دارند کاملاً اختصاصی است. اتصال پروستاگلاندین‌ها به محل این گیرنده توانایی ترشح اپی‌نفرین از گرانول‌های کرومافین را نشان می‌دهد. بنابراین، ممکن است PGE در کنترل فعالیت ترشحی مدولای فوق‌کلیه نقش داشته باشد.

### *ه) کاتابولیسم کاتکول‌آمین‌ها*

مانند بیشتر هورمون‌های دیگر، اپی‌نفرین نیز به شکل متابولیزه‌نشده در محل گیرندهٔ خود فعال است. روش‌های غیرفعال‌سازی متابولیت‌ها کاملاً مشخص شده‌اند. این راه‌های متابولیسم را در شکل می‌بینید. واکنش‌های اصلی شامل اکسیداسیون با منوآمین‌اکسیداز (MAO)، یک آنزیم میتوکندریایی موجود در کبد، کلیه، مغز، و پایانه‌های اعصاب آدرنرژیک است. دومین واکنش کاتابولیک اصلی متیلاسیون است که با کاتکول – O – متیل ترانسفراز (COMT) کاتالیز می‌شود و به‌خصوص در کلیه و کبد در حد زیادی پراکنده است، اما در انتهای عصبی وجود ندارد. ممکن است در سیتوزول و احتمالاً در غشای سلول نیز باشد. محصولات آلدهیدی، با آنزیم آلدهید هیدروژناز به اسید تبدیل می‌شوند. آلدئیدها همچنین به شکل الکل احیا می‌شوند. COMT، کاتکول آمین‌ها را در $C_3$– هیدروکسیل حلقه و به مقدار کمتر، گروه‌های پاراهیدروکسیل را متیله می‌کنند. مقدار متغیری از MAO و COMT در بافت‌های مختلف وجود دارد. اما به‌هرصورت کاتکول‌آمین‌ها به کبد و کلیه می‌رسند که حاوی آنزیم‌هایند. محصولات ادراری در الگوی ثابت به ترتیب ظاهر می‌شوند (شکل ). قسمت اعظم این محصولات ترشحی با گلوکورونیدها یا سولفات‌ها کونژوگه می‌شوند که مورد دوم، بیشترین نوع خروجی است.

شکل

## ۴.۲.۳ فعالیت‌های اپی‌نفرین

### *الف) آثار عمومی کاتکول‌آمین‌ها*

کاتکول‌آمین‌ها از طریق جفت‌گیرنده‌های غشای خارجی سلول که فعالیت معکوس دارند عمل می‌کنند. پدیدهٔ مشابهی در خصوصیات پروستاگلاندین‌ها وجود دارد. در جدول فهرست نسبی عملکرد کاتکول‌آمین‌ها در بافت‌های مختلف آمده است. پاسخ متفاوت با اتصال لیگاند به گیرنده‌های مختلف روی سطح غشای سلولی همان

سلول یا سلول دیگری ایجاد می‌شود که گیرنده‌های α و β آدرنرژیک گفته می‌شود. گیرنده‌های α با تغییر الگوی ورود یون‌ها به سلول‌ها عمل می‌کنند، به‌خصوص $Ca^{2+}$؛ درحالی‌که گیرندهٔ β با تحریک آدنیلات سیکلاز و مقدار درون سلولی cAMP عمل می‌کند (شکل ).

شکل

جدول

تشخیص این دو نوع گیرنده مشکل است. هر کدام از آن‌ها معمولاً به یک لیگاند متصل می‌شوند (مثل اپی‌نفرین). این موضوع در مورد گیرنده صدق می‌کند. دو کلاس اصلی گیرنده عبارت‌اند از $\alpha_1$ و $\alpha_2$. گیرنده‌های $\alpha_1$ جریان کلسیم یونیزه را کنترل می‌کنند، درحالی‌که گیرندهٔ $\alpha_2$ آدنیلات سیکلاز را مهار می‌کنند. به ترتیب، اتصال گیرنده‌های α – آدرنرژیک (از بیشترین به کمترین تمایل) به لیگاند (آگونیست) به شرح زیر است:

اپی‌نفرین > نوراپی‌نفرین > فنیل‌آفرین > ایزوپروترنول.

ترتیب اتصال آگونیست به گیرندهٔ α – آدرنرژیک نیز عبارت است:

ایزوپروترنول > اپی‌نفرین > نوراپی‌نفرین > فنیل‌آفرین.

ساختمان این آگونیست‌ها در شکل نشان داده شده‌است. بنابراین، اپی‌نفرین به هر دو گیرنده متصل می‌شود و اثر فیزیولوژیکی حاصل ناشی از اثر مستقیم مقدار قابل دسترسی کاتکول‌آمین در محل خاص برای انواع مختلف گیرنده‌های آدرنرژیک ممکن است کاملاً متفاوت باشد.

گیرنده‌های α و β – آدرنرژیک مهارکننده یا بلوک‌کنندهٔ اختصاصی دارند (شکل ). کاتکول‌آمین‌ها مخصوصاً اپی‌نفرین محرک شدید تغییر متابولیسم کربوهیدرات برای در دسترس قراردادن منبع انرژی جهت سوخت سریع برای پاسخ سوخت‌وسازی را فراهم می‌کنند. بنابراین، پاسخ اولیه در بافت‌های مختلف به‌صورت زیر است: افزایش گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز در کبد، افزایش گلوکونئوژنز در عضلات اسکلتی، افزایش

اثر اینوتروپ (افزایش قدرت انقباضی قلب)، افزایش ترشح آمیلاز غدد بزاقی، شل‌شدن عضلات رحم، تغییر تری‌گلیسرید به اسیدهای چرب آزاد و گلیسرول در بافت چربی، افزایش فشار خون، ضربان قلب، برون‌ده قلبی (وابسته به میزان کاتکول‌آمین)، و اتساع عضلات برونشیول‌ها. با این همه نوراپی‌نفرین فشارنده‌ای است که فعالیت آن در این زمینه بسیار کمتر از اپی‌نفرین است.

شکل

***ب) اثر اپی‌نفرین بر گلیکوژنولیز در کبد***

شکسته‌شدن گلیکوژن به گلوکز به‌وسیلهٔ اپی‌نفرین از طریق گیرنده‌های آلفا- آدرنرژیک غشای هپاتوسیت‌ها احتمالاً از سازوکار جریان یون‌های کلسیم رهبری می‌شود. شمای عملکرد گیرندهٔ آلفا در گلیکوژنیز هپاتوسیت در شکل نشان داده شده‌است. در نتیجهٔ عوامل استرس‌زا، اپی‌نفرین به گیرندهٔ آلفا متصل می‌شود. ماهیت پیامبر ثانویه مشخص نیست اما در عملکرد فسفولیپیدها تغییر پدیدمی‌آورد و به‌نظر می‌رسد این فعالیت باعث افزایش سطح کلسیم سیتوزولیک و در نتیجه ایجاد اینوزیتول تری فسفات و جابه‌جایی کلسیم از اندوپلاسمیک (و یا از میتوکندری که فسفات کلسیم در آن انباشته می‌شود) می‌گردد. افزایش مقدار کلسیم سیتوزولیک باعث تحریک آنزیم فسفوریلاز کیناز می‌شود که تبدیل فسفوریلاز β به فسفوریلاز α که فرم فعال آنزیم است را کاتالیز می‌نماید و گلوکز ۱- فسفات به گلوکز تبدیل و ترشح می‌شود. افزایش سطح گلوکز خونی سوخت اورژانس است. سنتز گلیکوژن نیز در چنین شرایطی بلوکه می‌گردد.

شکل

### ۵.۲.۳ انکفالین‌ها

لیپیدهای اپیوئیدی در سال‌های اخیر شناسایی شده‌اند. مشخص شده که بتا- لیپوتروپین و بتا- اندروفین در پاسخ به استرس همراه با ACTH تولید و از سلول‌های کورتیکوتروف هیپوفیز قدامی ترشح می‌شوند. اگرچه انکفالین‌ها بخش اندروفینی کوچک‌تری دارند، محصول عملکردی ژن جداگانه‌ای است که پیام پروپیوملانوکورتین را در کورتیکوتروف ترجمه می‌کند. در حقیقت، منبع اصلی انکفالین‌های ترشحی بخش مرکزی آدرنال است که مانند اپی‌نفرین، طی اگزوسیتوز گرانول‌ها باعث تحریکات کولینرژیک و جریان کلسیم می‌شود. یک پیش‌نیاز پروتئینی و حاوی کپی‌های متعددی از انکفالین وجود دارد. انکفالین‌های مشخص با فعالیت آنزیم‌های شبه تریپسین تخلیه می‌شوند. پیش‌نیاز پروانکفالین پیش‌نیاز چندین انکفالین مشخص در مدولاست که حاوی یک توالی leu و شش met – انکفالین است. ساختمان mRNA و پروتئین پروانکفالین آدرنال انسان در شکل نشان داده‌شده است. با مقایسهٔ این شکل با شکل که نشان‌دهندهٔ ژن (POMC) پروپیوملانوکورتیکوتروپین کورتیکوروف است، مشخص می‌شود که علاوه بر تفاوت پیش‌نیازهای انکفالینی در مدولا و هیپولاموس، شاید فرایند پروتئولیتیک فعال‌سازی انکفالین‌ها نیز تفاوت کند.

شکل

تاکنون مشخص نشده که نقش انکفالین‌های مدولا چیست. شاید وقتی آزادسازی این هورمون‌ها با استرس تحریک می‌شود، در تطابق با استرس نقش داشته باشند.

پس از ترشح ACTH به جریان خون (به دنبال تحریک با CRH هیپوتالاموس)، مولکول ACTH با گیرندهٔ ویژه که در غشای خارجی سلول‌ها دو لایهٔ درونی آدرنال کورتکس (منطقهٔ فاسیکولاتا و منطقهٔ رتیکولاریس)دارد باند می‌شود (احتمالاً ACTH – در تحریک ترشح آلدوسترون نیز نقش دارد). اتصال مولکول ACTH به گیرندهٔ موجود در لایهٔ خارجی سلول باعث فعال‌شدن کمپلکس آدنیلات سیکلاز در بخش داخلی غشا می‌شود و میل آنزیم را برای ATP افزایش می‌دهد. سطح سیتوپلاسمی cAMP افزایش

می‌یابد و پروتئین کیناز غیرفعال را به زیرواحدهای کاتالیتیکی فعال تبدیل می‌کند وcAMP به بخش‌های تنظیمی اتصال می‌یابد.

فعالیت زیرواحدهای کاتالیتیکی که پروتئین‌ها را فسفریله می‌کنند تاکنون به‌درستی شناسایی نشده‌است. این زیرواحدها احتمالاً افزایش سرعت هیدرولیز استرهای کلسترول به کلسترول آزاد و افزایش سرعت انتقال کلسترول آزاد به میتوکندری (توسط پروتئین حمل‌کننده استرون)، و تحریک واکنش‌های تجزیهٔ زنجیرهٔ جانبی کلسترول را برعهده دارند.

اخیراً یک پپتید جدید آدرنال با وزن مولکولی کم در حدود ۲۰۰۰ کشف شده که بعد از تحریک ACTH از یک پروتئین پیش‌ساز یا با سنتز denovo ساخته‌شود. تبدیل یک پیش‌ساز به پپتید فعال ممکن است تحت کنترل ACTH عمل‌کننده باشد یا احتمال دارد برخی مراحل این تبدیل را مسیر cAMP کنترل کند. برای مثال، مرحلهٔ پروتئولیتیک تولید این پپتید در سلول‌هایی از کورتکس آدرنال تحریک می‌شود. در برخی مسیرها، طی شکسته‌شدن زنجیرهٔ جانبی کلسترول توسط آنزیم تجزیه‌کنندهٔ زنجیرهٔ جانبی موجود در سیتوکروم، $P_{۴۵۰}$ متصل می‌شود و آن‌را فعال می‌سازد. همچنین، کلسترول را در میتوکندری به Δ۵ پریگننولون تبدیل می‌کند. نوعی پروتئین وابسته به ACTH ممکن است به کلسترول یا آنزیم $P_{۴۵۰,scc}$ متصل شود و آن را فعال سازد.

شکست زنجیرهٔ جانبی کلسترول در مرحلهٔ محدودکنندهٔ سرعت در بیوسنتز هورمون استروئیدی ظاهر می‌شود. مصرف خوراکی هورمون ACTH باعث افزایش میزان ترشح کورتیزول از سلول‌های منطقهٔ فاسیکولاتا[1] و منطقهٔ رتیکولاریس[2] می‌گردد. البته، این امر تحریک تولید کورتیزول وابسته به افزایش غلظت $Ca^{۲+}$ در سیتوپلاسم

---

1. zone fasciculata
2.. zone reticularis

سلولی است. این افزایش کلسیم به دو شکل ایجاد می‌شود:

الف) جذب از فضای خارج سلولی و جابه‌جایی ذخایر کلسیم فسفات از میتوکندری به سیتوپلاسم

ب) افزایش cAMP درون‌سلولی و یا افزایش متابولیسم فسفولیپیدهای غشای سلولی، که نتیجهٔ آن‌ها افزایش سطح پلاسمایی کلسیم است.

یون کلسیم فعالیت آنزیم β۱۱ هیدروکسیلاز در بخش داخلی میتوکندری را تحریک می‌کند.

### ۶.۲.۳ منابعی از کلسترول و تولید گلوکوکورتیکوئید

سوبسترای اصلی برای سنتز هورمون‌های استروئیدی کلسترول (مشتق از جریان لیپوپروتئین‌ها) حاصل از منابع داخل سلولی کلسترول استرازها یا از کلسترول آزاد (شکل ) است.

کلسترول عمدتاً در کبد و روده و بخش کوچکی از آن در دیگر بافت‌ها سنتز می‌شود. کلسترول طی جریان لیپوپروتئین‌ها به دیگر سلول‌های پیرامونی انتقال می‌یابد. لیپوپروتئین‌ها را سلول‌های زیادی از قبیل سلول‌های کورتیکال آدرنال جذب می‌کنند و درون سلول توسط کلسترول آزاد مفیدی که ذخیره شده توسط استرازهای اسیدچرب از کلسترول کاهش می‌یابد. فعالیت کلسترول استرازها ممکن است توسط ACTH منجر به تحریکات سلولی شود و استرازها را با فسفریلاسیون یا با واسطهٔ یون‌های کلسیم فعال کند.

**Comment [DU۱]:** نامفهوم است.

کورتیزول مهم‌ترین محصول در منطقهٔ فاسیکولاتای کورتکس آدرنال انسانی است. آلدوسترون عمده‌ترین استروئید در بیرون منطقهٔ گلومرولوزاست. دهیدرواپی اندسترون و سولفاته‌اش محصولات اصلی منطقهٔ رتیکولاریس‌اند. ژن‌ها در سلول فاسیکولاتا تجلی می‌یابند و اطلاعات لازم برای α۱۷ هیدروکسیلازسیتوزولیک، ۲۱ هیدروکسیلاز و β۱۱ هیدروکسیلاز میتوکندریایی را کدگذاری می‌کنند. این آنزیم‌ها طی واکنش‌هایی به کمک آنزیم‌های سلولی دیگر کورتیزول را تولید می‌کنند.

یک سلول منطقهٔ گلومرولوزا، ژن‌های آنزیم ۲۱ هیدروکسیلاز سیتوزولی را بیان

می‌کند، اما نمی‌تواند α۱۷ هیدورکسیلاز ایجاد کند. β۱۱ هیدروکسیلاز میتوکندری و ۱۸ هیدروکسیلاز نیز بیان می‌گردد که نتیجهٔ آن تولید مقدار بیشتری آلدسترون نسبت به کورتیزول است. شکسته‌شدن زنجیرهٔ جانبی کلسترول، مرحلهٔ محدودکنندهٔ سرعت در بیوسنتز هورمون استروئید در میتوکندری است. این مرحله واکنشی تک‌مرحله‌ای و ساده نیست و ممکن است شامل چهار آنزیم باشد. چنانچه سیگنال‌های ویژهٔ سلول از کورتکس آدرنال ارسال گردد، هورمون‌های استروئیدی با سرعت بیشتری نسبت به حالت غیرتحریکی (عادی) سنتز می‌شوند. ACTH به‌این ترتیب، سلول‌های رتیکولاریس و فاسیکولاتا را برای تولید کورتیزول و دهیدرو اپی آندوسترون تحریک می‌کند. تنظیم سنتز آلدوسترون را در ادامه شرح خواهیم داد.

### *الف) سازوکار ترشح گلوکوکورتیکوئیدها*

ترشح در دو سطح از مراحل سنتز و آزادسازی هورمون‌های استروئیدی انجام می‌شود. محصولات حد واسط، بین سیتوپلاسم بخش‌های داخلی میتوکندری حرکت می‌کنند و سرانجام به سیتوپلاسم می‌رسند. نهایتاً، کورتیزول به عنوان آخرین محصول به خارج سلول ترشح می‌شود. بدین ترتیب، برداشت Δ۵ پرگننولون از میتوکندری به سیتوپلاسم و تبدیل آن به پروژسترون توسط β۳ هیدورکسی Δ۵ استروئید و دهیدروژناز فرایند انتقالی محسوب می‌شود. α۱۷ هیدروکسیلاز و ۲۱– هیدورکسیلاز، روی میکروزم در سیتوپلاسم واقع شده‌اند. در نتیجه، احتمالاً α۱۷ هیدروکسی داکسی کورتیکوسترون باید توسط یک پروتئین انتقالی به طرف عقب (میتوکندری) انتقال یابد. اما β۱۱– هیدروکسیلاز که روی غشای درونی میتوکندری واقع است، کورتیزول را می‌سازد. احتمالاً کورتیزول به صورت بسته‌بندی‌شده از میتوکندری خارج می‌شود و از سلول به فضای خارج سلولی و سپس به جریان خون ترشح می‌گردد. متأسفانه، هنوز اطلاعات کاملی از سطوح مولکولی این سناریو در دست نیست. کلسیم برای ترشح و کمک به پیوستن گرانول‌های ترشحی به غشای داخلی مورد نیاز است.

کلسترول و استرهایش سوبسترای مورد نیاز برای سنتز کورتیزول در میتوکندری‌اند. میکروسکوپ الکترونی نشان داده که بقایای قطرات لیپید در نزدیکی

میتوکندری است. آنزیم کلسترول استر هیدروکسیلاز و پروتئین انتقال‌دهندهٔ کلسترول، طی افزایش میزان cAMP تولیدشده با فعالیت ACTH فعال می‌شود (این آنزیم‌ها در فرم فسفوریله فعال می‌شوند).

### ب) انتقال گلوکورتیکوئیدها در خون

یک گلوبولین متصل‌شونده به کورتیکوستروئیدها در خون حضور دارد که شبیه ترانس کورتین است و در کبد سنتز و به جریان خون فرستاده می‌شود. کورتیزول برای اتصال به این پروتئین تمایل زیادی دارد. ثابت تفکیک کورتیزول در واکنش حدود $10^{-8}$ M است؛

$$CBG + CORTISOL \leftrightarrow CBGCORTISOL$$

زیرا تمایل پروتئینی به کورتیزول اغلب توسط جریانات هورمونی در فرم پیوندی توازنی که اعضای کمپلکس CBG+CORTISOL=CBG CORTISOL باشد منعکس می‌شود. تنها یک مقدار اندکی از هورمون کورتیزول به فرم آزاد وجود دارد. استروئید آزادی که در داخل سلول ظاهر می‌شود احتمالاً طی یکسری فرایند انتشار به سلول هدف می‌رسد. نیروی وارد شده بعد از حرکت هورمون آزاد به طرف سلول هدف نشان می‌دهد که تعدادی از مولکول‌های هورمون در سیتوپلاسم سلول هدف آماده‌سازی می‌شوند که نیاز به هورمون دارد. هورمون آزاد را سلول هدف برمی‌دارد. بیشتر هورمون آزاد از CBG CORTISOL رها می‌شود.

### ج) تأثیرات بازخوردی گلوکوکورتیکوئیدها

هنگامی‌که کورتیزول در پاسخ به ACTH تولید می‌شود، اثر بازخورد منفی بر عناصر مختلفی از سیستم آبشار هورمونی نمایان می‌شود. بدین‌سان چرخهٔ طولانی بازخورد منفی، به تأثیرات کورتیزول بر سیستم هیپوتالاموس و هیپوفیز برمی‌گردد. بازخورد مهاری از ACTH خیلی سریع است. بازخورد در هیپوکامپوز ممکن است که بیشتر فعالیت الکتریکی مناسب برای آزادسازی CRM و آزادشده از ACTH را خاموش کند. این فعالیت‌های پیش‌بینی‌شدهٔ گلوکوکورتیکوئیدها واقع در این سلول‌ها با عملکرد قابل یونوی معتدل می‌شود.

### د) فعالیت‌های مولکولی گلوکوکورتیکوئیدها در مهار ایمنی

سلول‌های نهایی و سازندهٔ ایمونوگلوبولین‌ها، از دستهٔ سلول‌هایی‌اند که تحت شرایط خاص و تأثیر طولانی‌مدت گلوکوکورتیکوئیدها از بین می‌روند. افزایش گلوکوکورتیکوئید جریان خون در شرایط استرس، منجر به تحریک پلاسماسل‌های تولیدکنندهٔ آنتی‌بادی می‌گردد. بنابراین، در چنین شرایطی، مقدار ایمونوگلوبولین خون افزایش می‌یابد. ممکن است فنوتیپ آنزیم‌هایی را که برای حیات سلول ضروری‌اند و با تغییر غشای سلولی، زمینهٔ جذب مواد مغذی لازم (مثلاً گلوکز) را برای سلول فراهم می‌کنند تغییر دهند.

جدیدترین یافته‌ها نشان می‌دهند که یک قطعه از DNA، نسبت به مرگ سلول واکنش نشان می‌دهد. احتمال دارد هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی از طریق گیرنده فعالیت هسته‌ای مهمی را برای شکسته‌شدن DNA برنامه‌ریزی و اجرا کند.

### ه) عملکرد گلوکوکورتیکوئیدها بر سلول‌های هپاتیک

در این بخش، عملکرد هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی بر سلول‌های کبد (غدهٔ هدف) بررسی می‌شود. بیشتر پاسخ‌های این بافت، آنابولیکی است. در پایان، عملکرد این هورمون‌ها را بر سلول‌های کبد بررسی می‌کنیم که پاسخ‌های آن به هورمون، اغلب کاتالولیکی است.

در این مدل (شکل ) هورمون آزاد (کورتیزول آزاد) به غشای سلول کبدی نفوذ می‌کند و در داخل سیتوپلاسم سلول با تمایل بالا با گیرندهٔ ویژه متصل می‌شود و کمپلکس گیرنده ـ استروئید را تشکیل می‌دهد. گیرندهٔ اشغال‌شده ممکن است واقعاً در هسته باقی بماند. احتمالاً تغییراتی در شکل ساختاری گیرنده به‌وجود می‌آید تا بتواند با هورمون استروئیدی ترکیب گردد، ولی بررسی میزان تغییر شکل و توصیف کامل آن مشکل است. اگرچه گیرنده با توانایی بالا تخلیص می‌شود، نمی‌توان آن را در غیاب استروئید مورد نیاز برای این سنجش ایزوله کرد. گیرندهٔ گلوکوکورتیکوئید از کبد رت تخلیص و جداسازی شده است. آنتی‌بادی پلی‌کلونال به خوبی مونوکلونال با آن مهیا می‌شود. گیرندهٔ فعال‌شدهٔ کبد رت نشان داد این گیرنده ظاهراً یک زنجیرهٔ پلی‌پپتید

نشانه با وزن ملکولی حدود ۹۴۰۰۰ است و یک جایگاه اتصال به استروئید برای هر مولکول و یک جایگاه اتصال به DNA دارد.

ویژگی‌های فهرست‌شده در اینجا متعلق به حالت فعال شده یا فرم متصل به DNA (Nuclear binding) از کمپلکس گیرنده- استروئید است. پروتئین گاه در فرم غیرمتقارن[1] ظاهر می‌شود که در این حالت ضریب اصطکاکی در حدود $\frac{۱}{۴}$ و درصد محوری حدود ۶-۵ است.

بخش‌هایی از مراحل فعال‌سازی و انتقال گیرندهٔ غیرپیوندی به یک DNA هنوز شناخته نشده است. یک پروتئاز فعال‌کنندهٔ $Ca^{۲+}$ شناخته‌شده که می‌تواند یکی از احتمالات ممکن برای فعال‌سازی گیرندهٔ استروژن رحمی باشد. اخیراً بیشتر تحقیقات بر حل این مسئله متمرکز شده‌است. پروتئاز لیزوزوم که همانند تریپسین عمل می‌کند، کمپلکس گیرنده ـ گلوکوکورتیکوئید را تخریب می‌کند. تاکنون فیزیولوژی محصولات شناخته نشده‌اند، اگرچه فعالیتشان در لولهٔ آزمایش با افزایش دمای اولیه از (۴-۰) به دمای $۱۲^{\circ}$ بالاتر انجام می‌شود.

تعداد زیادی از آزمایشات انجام‌شده در محیط invitro موقعیت‌هایی را شرح می‌دهند که تحت مراحل عملی اتفاق افتاده است. یک ایده این است که کمپلکس گیرنده ـ استروئید دستخوش تغییر کنفورماسیون بیشتری است که به هستهٔ سلول انتقال می‌یابد و با سنتز کدکردن mRNA کدشدهٔ مشخص برای ترجمهٔ آنزیم‌های ویژهٔ گیرنده افزایش سرعت را در پی دارد. حالت فعال فرم انتقالی از کمپلکس گیرنده ـ استروئید با توانایی‌اش برای اتصال به DNA تعیین می‌شود. به‌طور متناوب DNA سلولی استفاده می‌شود، زیرا مطالعهٔ آن راحت صورت می‌گیرد. دیدگاه دیگر از لحاظ فعالیت که سازگار با ایدهٔ تغییر ساختاری است، مهارکننده‌ای است با وزن مولکولی کم با گیرندهٔ

---

1. asymetric

در حالت غیرفعال باند شده. سپس، گیرنده‌ها با یکدیگر نگه داشته می‌شوند. در روشی که سایت‌های DNA باندینگ مشخص نیست، در حالت فعال این مهارکننده از سطحی از گیرنده جدا می‌شود و در معرض گروهی از شارژهای مثبت به‌طور فرضی قرار می‌گیرد. یک مولکول RNA ممکن است در دومین اتصال DNA از گیرنده شریک باشد، اگرچه شرکتش هنوز مورد بحث و گفتگوست.

در هسته، بارهای مثبت موجود در کمپلکس گیرندهٔ فعال، واکنش الکتروستاتیکی با بارهای منفی گروه‌های فسفات واقع بر DNA برقرار می‌کند. این تبادلات اختصاصی نیست. اطلاعات بیشتر نشان می‌دهند احتمالاً جایگاه ثانویه‌ای (مکان‌های بیشتر) روی کمپلکس گیرندهٔ استروئید وجود دارد که مسئول اتصال اختصاصی به DNA است. با استفاده از سلول در محیط کشت چندین نوع از سلول‌های لمفوسارکولاموس ایزوله می‌شود:

۱. سلول‌های سالمی که گیرندهٔ طبیعی دارند و به گلوکوکورتیکوئیدها پاسخ می‌دهند.
۲. سلول‌هایی که گیرندهٔ ناقص دارند و به هسته انتقال نمی‌یابند (احتمالاً جایگاه اتصال به DNA تغییر یافته‌است).
۳. سلول‌هایی که گیرنده دارند و به هسته انتقال می‌یابند اما به هورمون پاسخ نمی‌دهند.

نمونهٔ آخر در یک نمونه در جنین موش مشاهده شده که کمپلکس گیرنده با پذیرنده‌اش روی کروماتین اتصال می‌یابد، اما یک توقف در مراحلی از سازوکار به واکنش گیرنده ایجاد می‌شود. همچنین، امکان دارد که گیرندهٔ گلوکوکورتیکوئید یک برنامهٔ پیشرفت از خودش و تجلی‌اش در سلول‌های مشابه طی پیشرفت زمان حین پاسخ گلوکوکورتیکوئید به صورت اولیه نشان دهد. همچنین، بافت‌های پیشرفته وجود گیرندهٔ پلیمورفیسم و فرم‌های متفاوتی از گیرنده در زمان طی پیشرفت با هر فرم حد واسط در القای فنوتیپ متفاوت ظاهر می‌شود. این بقایا ثابت شده‌است. بدین‌سان، mRNA تولید شده در سلول حساس (قابل واکنش) ممکن نیست که در سلول موتانت یا جهش یافته تجلی یابد. در بین چنین احتمالاتی، ممکن است ناتوانی فرایند RNA هتروژنوس رهبر از mRNA پدیدآید. به وضوح، یک آنالیز مولکولی از این سلول‌های

جهش‌یافته در نقاط گوناگون در سازوکار گیرنده بلاک می‌شوند که به شرح عملکرد گیرنده کمک می‌کنند. در این بین ممکن است موتانت‌هایی به تخریب سریع گیرندهٔ فعال بینجامند.

در مجموع ایزولاسیون و آنالیز سلول‌های موتانت کمبود عملکرد گلوکوکورتیکوئید را نشان می‌دهند. در تحقیقات ژنیتیکی دیگری نقشهٔ موقعیت کروموزوم از ژن کدکنندهٔ اطلاعات در سنتز مولکول گیرنده نشان داده شده است.

هیبریدکردن در سلول در گونه‌های متفاوت انجام شده است؛ برای مثال، یک سلول موش جهش‌یافته که نمی‌تواند گیرندهٔ گلوکوکورتیکوئید را بیان کند و موشی که گیرندهٔ گلوکوکورتیکوئید را بیان می‌کند یا هر دو نوع. در تشخیص آزمایشگاهی، ادغام سلول‌ها توسط پلی‌اتیلن گلیکول با ویروس sendai کشته‌شده یا توسط الکتروفیوژن انجام می‌شود. عامل ادغام‌کننده، ضرورتاً با سلول‌های همسایه ارتباط برقرار می‌کند.

### ***و) گلوکوکورتیکوئیدها، آنالوگ‌ها و ترکیبات آنتی‌گلوکوکورتیکوئید***

اعمال گلوکوکورتیکوئیدهای طبیعی و مهم را شرح دادیم. کورتیزول در انسان و کورتیکوسترون در موش، و دیگر ترکیبات گلوکوکورتیکوئیدی در آزمایشگاه سنتز می‌شوند و بسیاری از این‌ها پتانسیل بیشتری نسبت به هورمون‌های طبیعی دارند.

تقسیم‌بندی استروئیدها به عوامل زیر بستگی دارد:

۱. قدرت رقابت و مقابله برای اتصال به تنها جایگاه اتصالی گیرندهٔ گلوکوکورتیکوئید و شباهت عملکرد آن‌ها به گلوکوکورتیکوئید و اجازهٔ اتصال به DNA یا هستهٔ سلولی در مقایسه با هورمون اصلی

۲. توانایی اتصال به مکان اتصال لیگاند و اجازهٔ اتصال از کمپلکس گیرنده ـ الیگانه به DNA، اما به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای در اندازهٔ کوچک‌تری از گلوکوکورتیکوئیدهای طبیعی

۳.توانایی اتصال به گیرندهٔ گلوکوکورتیکوئید و ممانعت اتصال به DNA هسته در سلول تحت موقعیت‌های فعال.

استروئید طبق پتانسیلش در مواجهه با آنزیم‌های ویژه در محیط کشت سلول

دسته‌بندی می‌شود. فعالیت آنزیمی در تیروزین آمینو ترانسفراز (TAT) در سلول‌های هپاتوما در محیط کشت استفاده می‌شود. این سلول‌ها در محیط کشت نامیرایند و ویژگی‌هایی از القای TAT توسط گلوکوکورتیکوئید در انتقال اطلاعات داده شده باقی می‌ماند. سه گروه از این عوامل به پتانسیل گلوکوکورتیکوئید در حضور این آنزیم در محیط invitro عکس‌العمل نشان می‌دهند. گروهی از ترکیبات با توجه به شرح بالا برای اتصال لیگاند به گیرندهٔ گلوکوکورتیکوئید و توانایی در القای TAT عبارت‌اند از: ۱. آگونیست، ۲. آگونیست ضعیف، ۳. آنتاگونیست.

### ۷.۲.۳ آندروژن‌ها

در ناحیهٔ فاسیکولاتا و رتیکولاریس بخش قشری غدهٔ فوق کلیوی، مقدار زیادی دهیدرواپی اندرسترون (پیش‌ساز هورمون‌های آندروژنی) و یک آندروژن ضعیف با نام آندرستن دیون ساخته می‌شود. این ترکیبات، در خارج از غدهٔ فوق کلیوی به آندروژن‌های قوی‌تری تبدیل می‌شوند.

غدهٔ فوق‌کلیوی مقدار کمی استروژن تولید می‌کند، ولی در برخی انواع سرطان‌های غدهٔ فوق‌کلیوی احتمال دارد مقدار زیادی استروژن در این غده ساخته شود.

این هورمون‌ها صفات ثانویهٔ جنسی را در مردان تنظیم می‌کنند و باعث بروز برخی صفات و نشانه‌های مردانه در زنان می‌شوند. البته آندروژن‌های مترشحه از غدهٔ فوق‌کلیوی اهمیت چندانی در مردان ندارد، زیرا صفات جنسی آن‌ها را استروئیدهای غدهٔ جنسی (تستوسترون) تعیین می‌کنند. لیکن، این هورمون‌ها در زنان، عمدتاً آثاری از قبیل رویش موهای زائد را بروز می‌دهند. آندروژن‌های غدهٔ فوق‌کلیوی، آندروژن‌های ضعیفی‌اند و بعد از تبدیل به تستوسترون در بافت‌های خارج از غده آثار خود را اعمال می‌کنند، زیرا تستوسترون آندروژنی قوی است.

تشکیل آندروژن‌های غدهٔ فوق‌کلیوی، با گنادوتروپین‌ها تنظیم نمی‌شود و تحت کنترل ACTH است. مصرف گلوکوکورتیکوئیدها (به‌صورت دارو) باعث مهار این آندروژن‌ها می‌گردد.

# فصل ۴

# هورمون‌های معده‌ای- روده‌ای

## ۱.۴ مقدمه

معده، روده (کوچک و بزرگ)، کبد، کیسه‌صفرا، و پانکراس بخش‌های فیزیولوژیکی واحدی‌اند که هضم و جذب مواد غذایی را به عهده دارند. در این فصل فقط به مطالعهٔ هورمون‌های معده‌ای- روده‌ای پرداخته‌ایم. هورمون‌های گوارشی گروهی از پلی‌پپتیدهایی هستند که سلول‌های اندوکرین ویژه در معده، رودهٔ باریک و بزرگ تولید آن‌ها را برعهده دارند. این هورمون‌ها واسط یک سری پاسخ‌های بیولوژیکی معده، رودهٔ کوچک، پانکراس، اندوکرین، اگزوکرین، کبد، و کیسه‌صفرایند. ترشح این هورمون‌ها عملکردها را بهبود می‌بخشد، شرایط فیزیولوژیکی را یکنواخت می‌کند، و هضم و جذب پروتئین و کربوهیدرات و اسیدهای چرب از لومن روده با کارآیی و بازده بالا را میسر می‌سازد.

تنظیم عملکرد دستگاه گوارش را هورمون‌ها و اعصاب مرتبط با آن‌ها بر عهده دارند.

## ۲.۴ هضم مواد غذایی

همهٔ موجودات برای تأمین نیازهای بدنشان، به‌طور منظم به مواد غذایی نیاز دارند. به‌طور خلاصه این احتیاجات عبارت‌اند از:

۱. کالری کافی و حاصل از مواد غذایی مانند کربوهیدرات‌ها و پروتئین‌ها که طیفی از

سوبستراهای مورد نیاز برای تولید انرژی متابولیکی را فراهم می‌کند، و برای بیوسنتز و تغییرات و ترمیم اجزای بافت‌ها و تولید انرژی مکانیکی (انقباض عضله) و انرژی الکتریکی (ایمپالس‌های عصبی) لازم است.

۲. مصرف کافی مواد ضروری که بدن موجودات زنده قادر به تولید آن‌ها نیست و نمی‌تواند آن‌ها را بیوسنتز کند، مانند اسیدهای آمینهٔ ضروری، اسیدهای چرب ضروری، و ویتامین‌ها.

۳. مواد معدنی.

غذا نیازی ضروری و دربرگیرندهٔ انواع مواد شیمیایی است، از قبیل پروتئین و کربوهیدرات و اسیدهای چرب و مواد معدنی، همچنین ویتامین‌ها که برای نگهداری و حفظ حیات مورد نیازند.

فرایند سادهٔ بلع غذا به این معنا نیست که غذاها مواد لازم برای ادامهٔ حیات را در دسترس قرار می‌دهند، بلکه فقط وقتی لومن روده را ترک می‌کنند و در خون یا لنف حضور می‌یابند جزو بدن می‌شوند.

اگرچه بعضی مواد غذایی مثل مواد معدنی و آمینواسیدهای آزاد بدون تغییر یا با تغییر اندکی که در فرم شیمیایی آن‌ها داده می‌شود بعد از بلع جذب می‌شوند، دیگر اجزای غذایی قبل از اینکه وارد سیستم خونی یا لنف شوند باید تغییرات گستردهٔ فیزیکی و شیمیایی بیابند. بنابراین، پروتئین‌ها و پلی‌ساکاریدها (هردو ماکروملکول‌اند)، چربی‌ها (تری‌گلیسرید)، و فسفولیپیدها همگی باید به‌ترتیب تبدیل به اجزای تشکیل‌دهندهٔ خود یعنی آمینواسیدها و دی‌ساکاریدها و اسیدهای چرب و گلیسرول شوند، قبل از آنکه بتوانند به اندازهٔ کافی و مؤثر جذب شوند.

فرایند هضم شامل مراحلی است که طی آن مقدار زیادی غذا به شکل مولکولی وارد فرایند جذب روده‌ای می‌شود. فرایند هضم شامل هماهنگ‌شدن انقباضات ارادی و غیرارادی و عملکرد اعصاب پاراسمپاتیک و سمپاتیک و آزادسازی هورمون‌های روده‌ای (لوله گوارش) و هورمون‌های دیگر، همچنین بیوسنتز و رهاسازی مقدار زیادی آنزیم‌های هضمی (مانند پپسین، تریپسین، کلمیدتریسین) است. مراحل عمل هضم در جدول بیشتر توضیح داده شده است.

جدول

برخی سیستم‌های هورمونی در تنظیم فرایند هضم و جذب شرکت دارند، از جمله هورمون‌های لولهٔ گوارش، انسولین، گلوکاگون، و ویتامین D و متابولیت‌های آن (یکی از هورمون‌های تنظیم کلسیم). علاوه بر این‌ها بسیاری از هورمون‌های دیگر نیز شناخته‌شده‌اند که در تنظیم این پروسه دخالت دارند.

سه هورمون گوارشی مهم عبارت‌اند از گاسترین، سکرتین، و cck-pz[1]. عملکرد این هورمون‌های پپتیدی در پروسهٔ هضم غذا در جدول خلاصه شده‌است.

جدول

## ۳.۴ سلول‌های ترشح‌کنندهٔ هورمون

انواعی از سلول‌های اندوکرین در میان مخاط معده و رودهٔ باریک و کلون پراکنده شده‌اند. دو نوع عمدهٔ آن‌ها که با رنگ‌آمیزی با رنگ نقره و کروم شناسایی شده‌اند، عبارت‌اند از سلول‌های انتروکرومافین[2]، و سلول‌های آرگوفیل[3].

سلول‌های انتروکرومافین به طور غیرمتراکم در غشای مخاطی معده وجود دارند اما در رودهٔ کوچک و بزرگ نسبتاً شایع و متداول‌اند. در انسان سلول‌های آرگوفیل خیلی بیشتر از سلول‌های انتروکرومافین در روده وجود دارند. کاربرد تکنیک ایمونوفلوئورسانت نشان‌داده که در ترکیب معده– روده– پانکراس ممکن است بیش از ۱۴ سلول مختلف ترشح‌کنندهٔ هورمون وجود داشته باشد. این سلول‌ها قادر به ترشح گاسترین، موتیلین، سکرتین، کلسی‌سیتوکینین، پانکروزیمین، سوماتوستاتین، GIP، VIP،

1. cholecystokinin – pancreozymin
2. enterochromaffin
3. argophyl

انکفالین، انسولین، و پلی‌پپتید پانکراسی‌اند.

در خیلی از نمونه‌ها این سلول‌ها در سطح لومنی معده یا روده، میکروویلی‌های برس‌مانندی دارند تا بتوانند به محتویات شیمیایی روده و معده پاسخ دهند. به‌نظر می‌رسد بسیاری از سلول‌ها یک هورمون پپتیدی تکی ایجاد می‌کنند. اما خیلی از آن‌ها نیز آمین‌های بیولوژیکی مانند هیستامین یا ۵ – هیدروکسی تریپتامین[1] نیز تولید می‌کنند. هورمون‌های پپتیدی تولیدشده در این سلول‌ها طی یکی از این سه الگو، به سلول‌های هدف تحویل داده می‌شوند:

۱. اندوکرین توسط خون

۲. پاراکرین توسط انتشار از طریق شارش درون‌سلولی در مجاورت یا نزدیک سلول‌ها

۳. اگزوکرین از طریق بیرون ریختن محتویات هورمونی در داخل لومن نزدیک (برای مثال در معده از روده).

مطابق شکل سلول‌های اندوکرین گوارشی ممکن است در طرف لومنی باز یا بسته باشند. سلول‌های بسته پتانسیل بیرون‌ریختن محتویات هورمون‌ها را ندارند. اما بعضی سلول‌های ترشح‌کنندهٔ هورمون معده‌ای– روده‌ای در عصب و گره عصبی معده و دیوارهٔ روده دیده شده‌اند، و طی تحریکات عصبی، هورمون‌هایشان را آزاد می‌کنند.

**شکل**

ا. پیرس و همکاران بر این باورند که تمام سلول‌های اندوکرین پانکراس– روده– معده از جد رویانی مشترکی به نام سلول APUD[2] مشتق شده‌اند. APUD مخفف واژهٔ دکربوکسیلاسیون و جذب پیش‌آمین و انعکاسی از خواص بیوشیمیایی تمام این سلول‌ها در تولید و متابولیسم است. پیرس دریافت سلول‌های اندوکرین و نورون‌هایی که هورمون‌های

---

1. H-tryptamine
2. amin precursoruptake and decarboxylation

پپتیدی تولید می‌کنند براساس تشابه در خواص فراساختاری و سیتوشیمیایی و بیوشیمیایی طبقه‌بندی می‌شوند.

تعدادی از هورمون‌های گوارشی بر اثر فعالیت هضم/ جذب غذا در دوازدهه و معده توسط سلول‌های خاستگاه خودشان ترشح می‌شوند. بنابراین، معده مرکز کنترل هماهنگی هضم شناخته شده‌است. به نظر می‌آید بلع غذا، پیام رهاسازی هورمون‌های پانکراس– روده– معده را صادر می‌کند. بلع کربوهیدرات منجر به ترشح GIP و انتروگلوکاگون می‌شود، درحالی‌که بلع اسیدچرب تحریک‌کنندهٔ CCK، GIP، نوروتانسین، و احتمالاً رهاکردن موتیلین است. به‌دلیل اینکه این پاسخ در ۱۵ دقیقه بعد از بلع رخ می‌دهد این احتمال به نظر می‌رسد که جذب سلولی نتواند نقش چشمگیری داشته‌باشد.

احتمال دارد رهاسازی هورمون‌های پانکراس –روده– معده دربرگیرندهٔ تغییری داخلی در سیگنال بین مغز و روده باشد. پپتید سوماتوستاتین مغز (۱۴ آمینواسید) و نوروتانسین هورمون‌های مترشحه از سلول‌های موجود در معده و روده شناخته شده‌اند. همچنین، کوله‌سیتوکینین در مغز نشان‌دهندهٔ سیری و کنترل‌کنندهٔ وزن است.

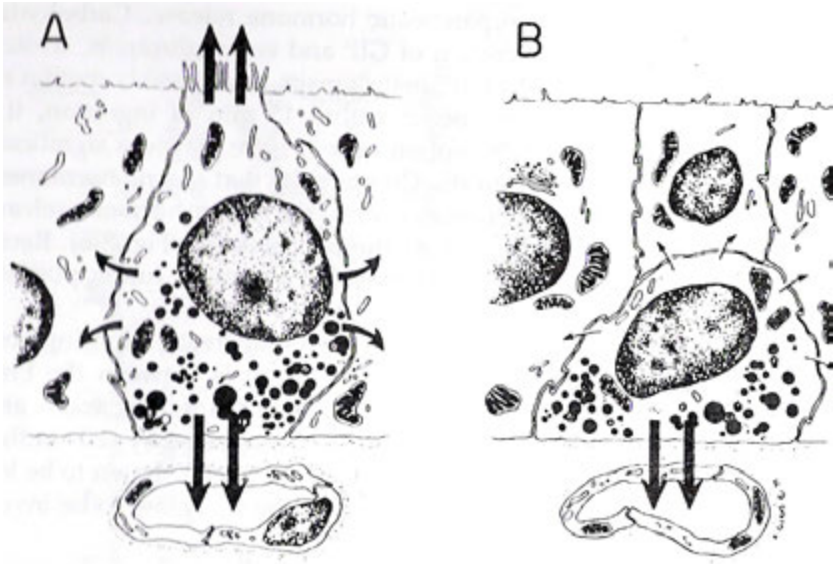
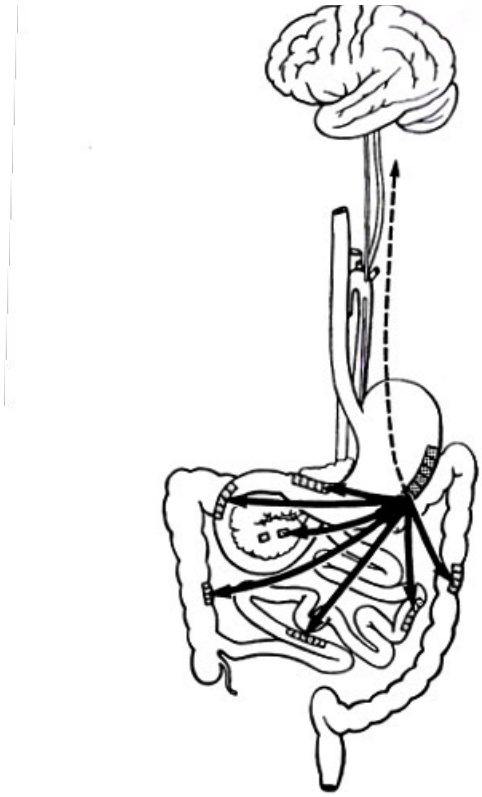



**Figure 8-5.** Diagram of (A) open and (B) closed endocrine cells. The open gastro-ent endocrine cells have a membrane surface with luminal exposure, whereas closed c such as found in the pancreas, do not have a portion of their extracellular memb bordering on a lumen. Modified from C. Creutzfeldt and W. Creutzfeldt, Cellular s thesis and release of gastro-entero-pancreatic hormones. *In* "Gastrointestinal Hormor (G. B. Jerzy-Glass, ed.), p. 75. Raven Press, New York, 1980.

## ۴.۴ شیمی و بیوشیمی هورمون‌های گوارشی

تمام هورمون‌های گوارشی پلی‌پپتیدی‌اند و در سلول‌های اندوکرین ویژه‌ای تولید می‌شوند که در معده و رودهٔ باریک و بزرگ پراکنده شده‌اند. براساس اطلاعات سه هورمون گوارشی وجود دارد که کاملاً شناخته‌شده‌اند: گاسترین، سکرتین، و کوله‌سیتوکینین– پانکروزیمین.



**igure 8-6.** Schematic diagram illustrating how gastric hormones may regulate th
f various gastro-entero-pancreatic hormones. Modified from C. Creutzfeldt
reutzfeldt, Cellular synthesis and release of gastro-entero-pancreatic hormones.
ointestinal Hormones" (G. B. Jerzy-Glass, ed.), pp. 71–84. Raven Press, New Yo

**Table 8-3.** Classification and Anatomical Distribution of the Hormone-Secreting Cells in the Gastro-Entero-Hepatic Tissues[a]

| Hormone product | Cell designation | Pancreas | Stomach | | Small intestine | | Large intestine |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Oxyntic, cardial | Antral | Upper | Lower | |
| 5-Hydroxytryptamine | EC | + | + | + | + | + | + |
| Somatostatin | D | + | + | + | + | | |
| Pancreatic polypeptide | PP | + | | | | + | + |
| Glucagon | A | + | + | | | | |
| Insulin | B | + | | | | | |
| Unknown | X | | + | | | | |
| Gastrin | G | | | + | | | |
| Secretin | S | | | | + | | |
| Cholecystokinin | CCK | | | | + | | |
| GIP | K | | | | + | | |
| Neurotensin | N | | | | | + | |
| GLI | L | | | | | + | + |

[a] Abstracted from E. Solcia, C. Capella, R. Buffa, B. Frigerio, L. Usellini, and R. Fiocca, Morphological and functional classification of endocrine cells and related growths in the gastrointestinal tract. *In* "Gastrointestinal Hormones" (G. B. Jerzy-Glass, ed.). Raven Press, New York, 1980.

## ۱.۴.۴ گاسترین

### *الف) شیمی*

در سال ۱۹۶۴، گرگوری و تریسی گاسترین I و II را از آنتروم مخاط معدهٔ قورباغه جداسازی کردند. هر دو گاسترین I و II با ۱۷ اسید آمینه در یک زنجیرهٔ واحد و خطی شناسایی می‌شوند. اختلاف گاسترین I و II در این است که در II گروه هیدروکسیل تیروزین در جایگاه ۱۲ اتصال سولفات– استری است. گاسترین یک توالی ۱۷تایی در سگ، گاو، گوسفند، گربه، و انسان دارد که فقط در ۲–۱ آمینواسید در جایگاه ۸، ۵، ۱۰ اختلاف دارند.

با تکنیک رادیوایمنواسی[1] از نمونهٔ سرمی که جداسازی براساس اندازه از طریق کروماتوگرافی ستونی از سفادکس است، گونه‌های چندتایی مولکولی از گاسترین خون آشکار شده‌اند که عبارت‌اند از مینی‌گاسترین (با وزن مولکولی ۱۷۰۰ با جایگاه آمینواسید ۱۷–۴ ازگاسترین)، گاسترین کوچک (۱۷ آمینواسید کامل گاسترین طبیعی)، و گاسترین بزرگ (با وزن مولکولی ۱۰۰۰۰).

1. radio immuno assay

کوچک‌ترین گاسترین قادر به ایجاد پاسخ‌های بیولوژیکی است. تتراپپتید C ترمینال است: $H_2N$-Trp-Met-Asp-Phe-$CONH_2$. برداشتن C ترمینال از تتراپپتید متوقف‌کنندهٔ فعالیت بیولوژیکی آن است. C ترمینال پنتاپپتید در گاسترین با کلسی سیتوکینین یکسان است. پنتاپپتید، پپتید گوارشی‌ای است که به‌طور مدام در تحقیقات و پزشکی به‌کار می‌رود. این پپتید متشکل از یک N-t-butyloxocarbonyl-β-alanine جفت‌شده با گروه آمینوی N ترمینال در ۴ آمینواسید C ترمینال در گاسترین است.

### *ب) بیوشیمی*

توالی ژنی گاسترین مشخص شده‌است. توالی Lys-lys در جایگاه ۱۸ و ۱۹ وجود دارد. این زوج آمینواسیدی سیگنالی برای شکاف در پیش‌ساخت است، در زمانی‌که دستخوش پروسه‌های جفتی ترشح می‌شود.

ترشح گاسترین از آنتروم معده فرایند پیچیده‌ای است که دربرگیرندهٔ فعالیت توأم دو سیستم است:

۱. تحریک مستقیم سلول‌های G توسط پپتیدها و آمینواسیدها (به‌خصوص اسیدهای آمینه آروماتیک) در لومن معده که ممکن است با کاهش pH درون لولهٔ گوارش همراه باشد.
۲. تحریک عصبی توسط عصب واگ و بدون سازوکار کلولینرژیک که ممکن است شامل β-adrenergic یا انتقالات بومبزین باشد.

فعالیت‌های بعدی با رهاسازی سوماتوستاتین از سلول‌های مجاور مهار می‌شود. این ارتباطات موقتی در جدول خلاصه شده‌است. پپتید آزادکنندهٔ گاسترین (GRP) از معدهٔ خوک ۹روزه جداسازی و توالی اسیدآمینهٔ آن آشکارشده است. GRP ۲۷ آمینواسید دارد و یک پپتید خطی است.

## ۲.۴.۴ سکرتین

### *الف) شیمی*

سکرتین اولین هورمونی بود که کشف شد. وی. موت و جی. یورپز سکرتین دوازدهۀ خوک را ایزوله و تعیین توالی کردند. سکرتین یک پپتید خطی دارای ۲۷ آمینواسید با یک C ترمینال آمیدی است. جالب است که ۱۴ تا از ۲۷ باقیماندۀ آمینواسیدی آن با آمینواسیدهای موجود درگلوکاگون پانکراس مشابه است. برخلاف کلسی سیتوکینین، در پانکروزیمین و گاسترین ثابت شده است که توالی ۲۷ آمینواسید در فعالیت بیولوژیکی لازم است.

### *ب) بیوشیمی*

جزئیات بیوشیمیایی کمی برای توضیح مراحل مختلف رهاسازی سکرتین توسط سلول‌های S اندوکرین موجود در مخاط دوازدهه تاکنون در دسترس قرار گرفته‌است. محرک شناخته‌شده برای رهاسازی سکرتین از سلول‌های S یون هیدروژن است.

کمترین حد برای رهاسازی سکرتین pH= ۴٫۵ است. به هرحال از آنجا که اسیدیتۀ لومن دوازدهه تقریباً به زیر ۴٫۵ افت می‌کند، شناسایی زمان حضور عوامل تحریک‌کنندۀ رهاسازی سکرتین مشکل است. نیمۀ عمر بیولوژیکی سکرتین در پلاسما ۳ تا ۴ دقیقه است. اعتقاد بر این است که کلیه در فعالیت سکرتین نقش مهمی ایفا می‌کند.

## ۳.۴.۴ کوله‌سیتوکینین– پانکروزیمین

### *الف) شیمی*

CCK - Pz یا همان کوله‌سیتوکینین- پانکروزیمین یک گونۀ مولکولی منفرد با دو خاصیت فیزیولوژیکی مهم است. CCK را آیوی و گولدبرگ، در سال ۱۹۲۸ شناسایی کردند و آن را ماده‌ای معرفی کردند که با رهاشدن در جریان خون، انقباض کیسه صفرا را تحریک می‌کند. سپس، در سال ۱۹۴۴ هارپو و روپر گزارش کردند شیرۀ خارج‌شده

از بافت روده‌ای خوک محتوی مادهٔ جداشده از سکرتین است که برای ترشح اسکتروم از پروتئاز آسینار پانکراس را تحریک می‌کند. کارهای جورپس و موت در سال ۱۹۶۶ نشان داد گونه‌های مولکولی مشابه هردو خواص Pz و CCK را دارایند. به‌دلیل اینکه کوله‌سیتوکینین زودتر از پانکروزیمین کشف شده پیشنهاد شد که CCK-Pz نامیده شود. هم‌اکنون پیشنهاد می‌شود که به‌طور خلاصه CCK علامت این هورمون باشد. انتخاب CCK دربرگیرندهٔ هر دو فعالیت پانکروزیمین و کوله‌سیتوکینین است.

CCK خوک که از بافت دوازدهه و ژوژنال جدا شده‌بود، دارای زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی منفردی با ۳۳ اسید آمینه است. موادی مانند گاسترین II، هیدروکسیل فنولیک تیروزین، در جایگاه ۷ از CCK، توسط سولفات استریفیه شده‌اند. همچنین، پنتاپپتید انتهای کربوکسی با آنچه در گاسترین II است، شناسایی می‌شود.

یکی از انواع ساختارهای مهم CCK -۳۳ افزودن یک N ترمینال هگزاپپتیدی به محصول CCK-۳۹ است. همین‌طور مانندگاسترین بزرگ CCK-۳۹ محتوی دایمر آمینواسید است. Arg-Lys در جایگاه ۳۴ و ۳۵ پیشنهادشده که CCK-۳۹ ممکن است حضور دوبارهٔ پیش فرم CCK-۳۹ باشد که طی بیوسنتز تولید شده است. تمام فعالیت‌های بیولوژیکی شناسایی‌شده در CCK با هپتاپپتید موجود در انتهای C انجام می‌شود (C ترمینال برای ۷-۱ اسیدآمینه).

### *ب) بیوشیمی*

فیزیولوژی رهاسازی CCK از سلول‌های اندوکرین دوازدهه توسط اسیدهای چرب آزاد تحریک می‌شود (به جزء تری‌گلیسریدها). همچنین اسیدهای آمینهٔ آزاد و یون هیدروژن هم تحریک‌کننده‌اند.

متابولیسم و غیرفعال‌سازی CCK در پلاسما مطالعه شده است. هر دو CCK-۳۹ و CCK-۳۳ به محصول CCK-۱۲ شکسته می‌شوند. سپس به آهستگی تبدیل به CCK-۸ می‌شوند. نیمهٔ عمر فعالیت بیولوژیکی CCK پلاسما کمتر از ۳-۴ دقیقه است. یک مشاهده جالب توجه وجود CCK در بافت مغزی بود. احتمالاً CCK در مغز به عنوان نوروترانسمیتر فعالیت می‌کند.

## ۵.۴ سایر هورمون‌های لولهٔ گوارش

### ۱.۵.۴ پلی‌پپتید مهارکنندهٔ لولهٔ گوارش

پلی‌پپتید مهارکنندهٔ لولهٔ گوارش یا GIP از ژوژنوم– دوازدهٔ خوک جداسازی شده‌است. GIP پپتیدی خطی با ۴۳ آمینواسید است. توالی اولیهٔ آمینواسیدها در شکل نشان داده شده است.

GIP برای اولین بار به‌عنوان ماده‌ای شناخته شد که قادر است مانع ترشح HCL گوارشی و پپسین شود. دربارهٔ نقش GIP به عنوان مهارکنندهٔ نسبی فیزیولوژیکی ترشح گوارشی تحقیق شده‌است، زیرا این آثار فقط با تلخیص فیزیولوژیکیGIP به‌دست می‌آیند. مشخص‌شده GIP انسولین تراپیک در موش و سگ و انسان است. ترشح GIP با بلع غذا یا گلوکزتحریک می‌شود. برعکس، ترشح GIP با انسولین و گلوکاگون به‌طور آشکار مهار می‌شود.

### ۲.۵.۴ پپتید گشادکنندهٔ روده (VIP)

پلی‌پپتید VIPیا پپتید گشادکنندهٔ روده اولین بار در سال۱۹۷۰ شناسایی شد که اساس فعالیت آن اتساع عروق است. این پپتید یک توالی خطی با ۲۸ آمینواسید دارد. شکل همچنین، مشخص می‌کند که VIP همولوگی ساختمانی با گلوکاگون و سکرتین همچنین GIP وجود دارد.

VIP به‌طور گسترده در روده و سیستم عصبی بسیاری از پستانداران و حیوانات پست ترشح می‌شود. فعالیت بیولوژیکی VIP عبارت است از:

۱. مهار ترشح و گوارش
۲. تحریک $H_2O$ روده‌ای و ترشح یونی
۳. پیش‌بردن شارش خونی طحال
۴. تحریک تولید cAMP در انواع بافت‌ها.

گفته شده VIP مادهٔ پاراکرینی عمل می‌کند. بیشتر فعالیت بیولوژیکی VIP در جدول خلاصه شده است.

### ۳.۵.۴ موتیلین

پلی‌پپتید خطی با ۲۲ آمینواسید را موتیلین گویند که در سال ۱۹۷۳ جی. برون و همکاران آن را ایزوله کردند. توالی آمینواسید کاملاً متفاوت از تمام هورمون‌های گوارشی است. به نظر می‌رسد موتیلین نقش مهمی در تنظیم حرکت روده دارد. رهاسازی آن از سلول‌های EC اندوکرین در دوازدهه به‌طور چرخه‌ای تقریباً هر ۲ ساعت رخ می‌دهد. به‌طور چشمگیری بسیاری از فعالیت‌های موتیلین هماهنگ با رژیم جذب‌شده نیست، اما با روزه هماهنگی و تطابق دارد. پیشنهادشده که موتیلین حرکت تکه‌های غذای هضم‌شده را برای وعدهٔ بعدی افزایش می‌دهد.

### ۴.۵.۴ پلی‌پپتید پانکراتیک (PP)

پلی‌پپتید پانکراتیک (PP) پپتیدی با ۳۶ آمینواسید است که به نظرمی‌رسد تحریک‌کنندهٔ ترشح گوارشی HCL و پپسین باشد. PP بعد از بلع یک وعده پروتئین آزاد می‌شود. سلول‌های ترشح‌کنندهٔ PP در غلظت پایین در سرتاسر دوازدهه و در سلول‌های لانگرهانس پراکنده شده‌اند. توالی آمینواسید PP در شکل  نشان داده شده‌است.

**Table 8–6.** Biological Actions of Vasoactive Intestinal Peptide (VIP)[a]

| | |
|---|---|
| Cardiovascular system | Vasodilation (including peripheral, splanchnic, coronary, extracranial, and cerebral vessels), hypotension, moderate inotropic effect |
| Respiratory system | Bronchodilation, augmented ventilation, stimulation of adenylate cyclase activity |
| Digestive system | |
| Esophagus | Relaxation of lower sphincter |
| Stomach | Relaxation of fundic smooth muscle, suppression of acid, and pepsin secretion |
| Pancreas, liver | Stimulation of water and bicarbonate secretion (secretin like action), increased bile flow |
| Gallbladder | Relaxation of isolated smooth muscle, inhibition of contractile effect of CCK–PZ |
| Small and large intestine | Inhibition of absorption, stimulation of water and ion secretion, stimulation of adenylate cyclase activity, relaxation of smooth muscle of colon |
| Metabolism | Stimulation of glycogenolysis, lipolysis, and adenylate cyclase activity (in liver, pancreatic acini, and adipocytes), hyperglycemia |
| Endocrine function | |
| Pancreas | Release of insulin, glucagon, and somatostatin |
| Pituitary-hypothalamus | Stimulation of release of prolactin, GH, and LH |
| Adrenal | ACTH-like action (stimulation of steroidogenesis and adenylate cyclase activity) |
| Central nervous system | Arousal, excitation of cerebral cortical and spinal cord neurons, hyperthermia, regional stimulation of adenylate cyclase activity |

[a] Abstracted from S. I. Said, Vasoactive intestinal peptide (VIP): Isolation, distribution, biological actions, structure–function relationship, and possible functions. *In* "Gastrointestinal Hormones" (G. B. Jerzy-Glass, ed.). Raven Press, New York, 1980.

## ۵.۵.۴ GRP پپتید آزادکنندهٔ سترین

### *الف) مادهٔ P*

تحریک عصب واگ روده‌ای، باعث آزادشدن ماده‌ای می‌شود که بر فعالیت موتوری ماهیچه‌های صاف تأثیر دارد و با آتروپین مهار نمی‌شود. این ماده، حاصل از استیل کولین نیست. این پپتید ۱۱ آمینو اسید دارد و مادهٔ P نامیده می‌شود. این اولین نوروپپتیدی بود که هم در مغز و هم در روده دیده شد. مادهٔ P عضوی از خانوادهٔ مرتبط به پپتید (مانند نوروکینین A، نورکینین B) است که تاکی‌کینین نامیده می‌شود و

در تنظیم بسیاری از پروسه‌های بیولوژیکی نقش دارد.

خانوادهٔ پپتیدهای شبه‌بومبزین[1] فعالیت‌های مهمی در دستگاه گوارشی دارد. بومبزین یک ترادکاپپتید حاضر در پوست دو گونه از قورباغه است به نام‌های بومبینای خالدار[2] و بومبینای بومبینا[3] در غلظت Mg/g wet ۷۰۰–۲۰۰.

اساس اثر بیولوژیکی بومبزین تحریک رهاسازی گاسترین و ترشح اسید گوارشی است. همچنین، بومبزین انقباض کیسه‌صفرا را تحریک می‌کند. علاوه بر این، بومبزین اثر فراگوارشی دارد، شامل هیپرتانسین ناشی از انقباضات ماهیچه‌های انبساطی، انقباض ماهیچه‌های صاف، و اثر کاهش‌دهندهٔ ادرار در کلیه.

### ۶.۵.۴ پپتید مغز– روده

#### *الف) نوروتانسین*

بیش از ۹۵٪ نوروتانسین در بدن در روده و مغز است. عملکردهای بیولوژیکی نوروتانسین‌ها گوناگون است، از جمله اثر وازودیلاتوری[4]، آثار گوارشی (انقباض درایلئوم و فاندوس و شل‌کردن دوازدهه و افزایش ترشح گوارشی)، آثار آن بر جزایر پانکراتیک (افزایش انسولین و ترشح گلوکاگون)، و آثار نوروآندوکرین (هیپوترمیا، و افزایش رهاسازی ACTH، LH، FSH، GH و پرولاکتین). سازوکار عمل نوروتانسین شناخته نشده‌است. نیمه‌عمر پلاسمایی نوروتانسین یک دقیقه است.

#### *ب) سوماتوستاتین*

توالی آمینواسیدی ترادکاپپتید سوماتوستاتین در شکل  نشان داده شده است. سلول‌های اندوکرین سیستم گوارشی که سوماتوستاتین ترشح می‌کنند به‌طور گسترده‌ای

---

1. bombesin-like
2. bombina variegate
3. bombina bombina
4. vasodilation hypotension

پراکنده‌اند. همچنین، سوماتوستاتین در پایانه‌های عصبی سرتاسر معده و دستگاه گوارش رها می‌شود. بخش بزرگی از فعالیت سوماتوستاتین در مجاورت جایگاه رهاسازی این هورمون رخ می‌دهد. نشان داده شده که آزادسازی CCK، VIP، GIP، و سکرتین را مهار می‌کند و انقباضات روده‌ای را کاهش می‌دهد. نیمه‌عمر سوماتوستاتین یک تا سه دقیقه است. سوماتوستاتین دو نوع فعال دارد. یکی سوماتوستاتین تترالکاپپتید ۱۴ (S۱۴) و دیگری قسمت ادامه‌دار انتهایی N از سوماتوستاتین ۲۸ (S۲۸).

## ۶.۴ عملکردهای مولکولی و زیستی

### ۱.۶.۴ ترشحات گوارشی

سلول‌های پاریتال معده (در رابطه با جدارهای یک حفره) محلول ۰٫۱ KCl و ۷mm HCl و مقدار ناچیزی الکترولیت‌های دیگر ترشح می‌کنند. غلظت یون هیدروژن یک میلیون برابر غلظت آن در پلاسماست. سلول‌های پارتیال معده با تأثیر بر گاسترین، نوروآندوکرین (استیل کولین)، و الگوی پاراکرین (هیستامین) ترشح اسید هیدروکلریک را تنظیم می‌کنند.

علاوه‌بر این، افزایش غلظت سیتوزولیکی کلسیم رهاسازی HCl را سبب می‌شود. عملکردهای استیل‌کولین را عوامل آنتی‌کولینرژیک مانند آتروپین بلوکه می‌کنند. سیمتیدین (گیرندهٔ آنتاگونیست $H_2$) به‌طور ویژه‌ای عملکردهای هیستامین را بلوکه می‌کند.

پپسین آنزیم پروتئولیتیک اساسی موجود در ترشحات گاستریک است. پپسین به شکل غیرفعال مانند پپسینوژن در ترشحات گرانولی سلول‌های اصلی موکوس اکسینتیک در معده انباشته می‌شود. مقدار خیلی کمی از پپسینوژن در سلول‌های پیلوریک و کاردیاک معده و غشای مخاطی بالای دوازدهه دیده شده‌است.

ترشح پپسینوژن را گاسترین و پپتیدهای مرتبط تحریک می‌کنند، نظیر تحریک کولینرژیک واگی که ممکن است بر اثر تغذیه تحریک شده‌باشد. همچنین، سکرتین کولینرژیک تحریک‌کنندهٔ قوی پپسینوژن است. پپسینوژن غیرفعال آنزیمی (۴۰۴۰۰ Da) در حضور اسید به‌طور خودبه‌خود با شکاف در آمینواسید ۴۲ در بخش N ترمینال

زنجیرهٔ پپتیدی به فرم فعال پپسین تبدیل می‌گردد. پپسین‌ها در pH اسیدی فعال‌اند (پایین‌تر از ۵/۳) و به‌طور برگشت‌ناپذیری در pH طبیعی یا قلیایی غیرفعال می‌شوند. فرم فعال پپسین ۳۲۰۰۰Da است و فعالیت پروتئولیتیکی ویژه‌ای برای Trp، Phe، Tyr، Met، و Leu در سوبستراهای پروتئینی دارد. یک مدل پیشنهادی برای توصیف چگونگی تحریک ترشح در سلول‌های پارتیال در شکل نشان داده شده است.

تحقیقات نشان داده سلول پاریتال برای گاسترین و هیستامین و استیل‌کولین گیرندهٔ اختصاصی دارد. عملکرد هیستامین (نه عوامل گاسترین یا کلولینرژیک) و تولید پیامبر ثانویهٔ cAMP با هم کوپل شده‌اند؛ درحالی‌که آثار استیل‌کولین (نه گاسترین و هیستامین) به افزایش جریان کلسیم از غشای سلول اپی‌تلیال مرتبط است.

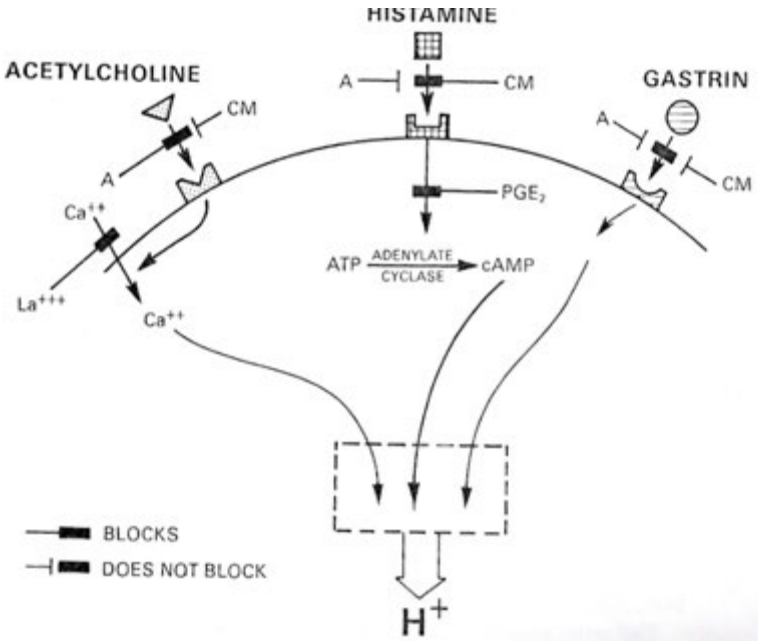



**Figure 8-15.** Proposed model to describe the actions of secretagogues on stomach parietal cells. Receptors for gastrin, acetylcholine, and histamine are indicated, as well as the proposed sites of the inhibitors cimetidine (CM) and atropine (A). Modified from A. H. Soll, Isolated canine parietal cells: Receptors and effectors regulating function. *In* "Physiology of the Gastrointestinal Tract" (L. R. Johnson, ed.), p. 686. Raven Press, New York, 1981.

## ۲.۶.۴ ترشحات روده، صفرا، و پانکراس

### *الف) ترشحات برون‌ریز پانکراس*

بعد از بلع اولین خوراک و ارتباط آن با اسیدیتهٔ کیموس از معده در دوازدهه، ترشح اگزوکرین پانکراس برای $H_2O$، بیکربنات، آنزیم‌های هضمی، آمیلاز، تریپسینوژن، کیموتریپسینوژن، و لیپاز آغاز می‌شود.

ترشح پانکراتیک به رهاسازی هورمون‌های روده‌ای از آنتروم و رودهٔ باریک وابسته است. علاوه‌بر این، تحریک مناسب اعصاب کلی‌نرژیک یا پپتیدنرژیک منتج‌شده از پانکراس ترشحات اگزوکرین پانکراتیک را تحریک می‌کند.

$H_2O$ و الکترولیت‌های مترشحهٔ پانکراتیک از مجرا و سلول‌های آشیار مرکزی عمدتاً تحت تأثیر سکرتین‌اند. سکرتین به نظر می‌رسد که cAMP درون‌سلولی را تولید می‌کند. این سلول‌ها فاکتورهای ضروری ناشناخته‌ای را برای تغییر تراوایی غشای سلولی مترشحه برای یون هیدروژن و سدیم فعال می‌کنند. بنابراین، مبادلهٔ $Na^+$ خارجی و $H^+$ داخلی افزایش می‌یابد. افزایش غلظت $H^+$ خارج سلولی pH اطراف را کاهش می‌دهد، که پس از آن تولید $CO_2$ از بی‌کربنات حلقوی افزایش می‌یابد. سپس $CO_2$ به داخل سلول انتشار می‌یابد و با آب ترکیب می‌شود و با واسطهٔ آنزیم کربنیک انیدراز، اسیدکربنیک را تشکیل می‌دهد.

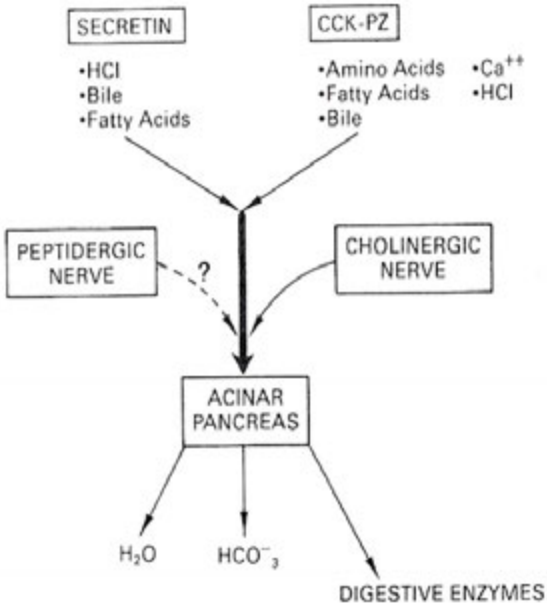



**Figure 8-16.** Schematic diagram of secretin stimulation of the acinar pancreas he roles of secretin, CCK, cholinergic, and peptidergic nerves. Modified from ' Gastrointestinal hormones and pancreatic, biliary and intestinal secretions. *In*

ترشحات پانکراتیک آنزیم‌های هضمی در سلول‌های آسینار اگزوکرین پانکراس تحت تأثیر CCK و VIP رخ می‌دهد. دو الگو از تحریک ترشح حدواسط به هورمون تصور شده‌است:

۱. استیل‌کولین و حدواسط CCK بازدهی تولید فسفاتیدل اینوزیتول را تغییر می‌دهند. همچنین، $Ca^{+2}$ آزاد درون‌سلولی افزایش می‌یابد و گوانیلات[1] سیکلاز فعال می‌شود که باعث فسفوریلاسیون در پروتئین غشایی می‌شود.

۲. تحریک با واسطهٔ VIP آدنیلات سیکلاز و در نتیجه فسفوریلاسیون غشا.

به نظر می‌رسد افزایش فسفریلاسیون غشای خروج مواد و ترشح آمیلاز و لیپاز،

1. guanylate

کیموتریپسینوژن، و تریپسینوژن ذخیره شده در گرانول‌های ترشحی را تحریک می‌کند.

### *ب) ترشحات صفراوی*

عمدهٔ تنظیمات هورمونی ترشحات صفرا را CCK و سکرتین در مجراهای کوچک و کانال‌های کیسه‌صفرا بر عهده دارند. جدول اجزای عمدهٔ صفرای انسان را نشان می‌دهد. این اجزای تشکیل‌دهندهٔ صفرا، در پاسخ به رژیم غذایی پرچرب، به درون لومن روده ترشح می‌شوند و تکه‌کردن و پراکندن قطرات روغنی را برعهده دارند. سکرتین حجم و غلظت بی‌کربنات را در صفرا افزایش می‌دهد و احتمالاً با سازوکار مشابهی عملکرد آن را در پانکراس اگزوکرین افزایش می‌دهد. همچنین، ترشحات مجاری صفراوی را تیروکسین، انسولین، گلوکاگون، وازوپرسین، کورتیزول، و استرادیول مهار می‌کنند. فیزیولوژی این یافته‌ها هنوز آشکار نشده‌است.

### *ج) ترشحات روده*

هورمون‌های متعدد روده عبارت‌اند از VIP، GIP، سکرتین، CCK، گلوکاگون و پروستاگلاندین‌های $E_1$، $E_2$، $E_2\alpha$ که رودهٔ کوچک و کلون را تحریک می‌کنند. این عمل بر مهار جذب فعال الکترولیت‌ها و $H_2O$ تأثیر دارد و ترشحات $H_2O$ و الکترولیت‌ها را تحریک می‌کند. VIP و پروستاگلاندین‌ها در سیستم آدنیلات سیکلاز cAMP- محرک‌های توانمندی‌اند.

## ۷.۴ فعالیت‌های حرکتی لولهٔ گوارش

هورمون‌های گوارشی در تنظیم راه‌اندازی فعالیت دستگاه گوارش نقش فیزیولوژیکی مهمی دارند. این هورمون‌ها بر معده، رودهٔ کوچک، کولون، کیسه‌صفرا و مجرای صفراوی تأثیر می‌گذارند. هورمون‌ها ممکن است آثار غیرمستقیم (حدواسط‌های عصبی) یا عملکرد مستقیم (ماهیچه‌ای) بر حرکت ماهیچه‌های صاف داشته‌باشند. پپتیدهایی که محرک فعالیت‌های موتوری‌اند عبارت‌اند از گاسترین، CCK، و موتیلین؛ درحالی‌که پپتیدهای مهارکنندهٔ فعالیت عبارت‌اند از سکرتین، VIP، گلوکاگون، و انتروگلوکاگون. گاسترین آثارش را از طریق برهم‌کنش مستقیم با گیرنده‌های سلول

ماهیچهٔ معده و روده و عمدتاً از طریق فیبرهای کولینرژیک پس‌عقده‌ای اعمال می‌کند. این اثر در کاهش غلظت مؤثر است. این اعتقاد وجود دارد که CCK در انقباض کیسه‌صفرا از راه گیرندهٔ حدواسط عمل می‌کند.

خالی‌کردن صفرا درنتیجهٔ یک سری وقایع متوالی روی می‌دهد:

۱. افزایش پیش‌رونده در فشار بر دیوارهٔ کیسهٔ صفرا
۲. بازشدن متناوب دریچهٔ کوله‌سیتوکینین اتصالی
۳. انقباضات دوره‌ای در طول مجاری صفراوی
۴. سرانجام، بازشدن و بسته شدن متوالی اسفنگتر مرتبط‌کنندهٔ دوازدهه و کیسه‌صفرا و در نتیجه، خالی‌شدن دوره‌ای صفرا به داخل دوازدهه.

تاکنون سازوکار مولکولی عملکرد هورمون در توضیح این پروسه‌های فیزیولوژیکی حیاتی و پیچیده شناخته نشده است.

# فصل ۵

# هورمون‌های تیروئیدی

## ۱.۵ مقدمه

غدهٔ تیروئید در جلوی نای و درست زیر حنجره قرار دارد. هورمون‌های تیروئید روند بیان ژن، تمایز بافتی، و تکاملی کلی بدن را تنظیم می‌کنند. غدهٔ تیروئید دو هورمون اسید آمینه‌ای یددار به نام‌های ۳و۵و۳ تری‌یدو تیرونین (T۳) و ۳و۵و۳و۵ تترایدوتیرونین (T۴، تیروکسین) تولید می‌کند. از مدت‌ها قبل اهمیت این هورمون‌ها در تنظیم کلی روندهای متابولیسم، تکامل، و تمایز بافتی شناخته شده‌است. این هورمون‌ها که ساختمان آن‌ها در شکل نشان داده‌شده، روند بیان ژن را با استفاده از سازوکار مشابه هورمون‌های استروئیدی تنظیم می‌کنند. تیروئید، هورمون کلسی‌تونین را نیز ترشح می‌کند که هورمون نسبتاً مهمی در متابولیسم کلسیم است. در فقدان کامل ترشح تیروئید معمولاً میزان متابولیسم پایه به ۴۰ تا ۵۰ درصد زیر حد طبیعی می‌رسد و افزایش شدید هورمون‌های تیروئید نیز متابولیسم را به ۶۰ تا ۱۰۰ درصد بیشتر از میزان طبیعی می‌رساند.

بیماری‌های تیروئید یکی از شایع‌ترین عوارضی است که سیستم غدد درون‌ریز را مبتلا می‌کند. تشخیص و درمان این بیماری‌ها به‌طور کامل مبتنی بر اصول فیزیولوژی و بیوشیمی هورمون‌های تیروئید است.

## ۲.۵ بافت‌شناسی غدهٔ تیروئید

مطابق شکل غدهٔ تیروئید از تعداد زیادی فولیکول‌های نزدیک به هم تشکیل‌شده که قطری در حدود ۱۰۰ تا ۳۰۰ میکرومتر دارند و با مواد ترشحی به نام کولوئید پرشده‌اند. فولیکول‌ها را سلول‌های مکعبی دربرگرفته‌اند که مایعاتی را به درون فولیکول ترشح می‌کنند. محتوای عمدهٔ کولوئید، یک گلیکوپروتئین به نام تیروگلوبین است که هورمون‌های تیروئید در مولکول آن جای گرفته‌اند. میزان جریان خون در غدهٔ تیروئید ۵ برابر غده‌های هم‌وزن دیگر است و خون‌رسانی آن از هر منطقهٔ دیگر بدن به‌استثنای آدرنال بیشتر است.

**شکل** ساختار بافت‌شناسی غدهٔ تیروئید

## ۳.۵ بیوسنتز هورمون‌های تیروئید

حدود ۹۳ درصد هورمون‌های فعال متابولیکی ترشح‌شده از تیروئید را تیروکسین و ۷ درصد آن را تری‌یدوتیرونین تشکیل می‌دهند. با این حال، تقریباً تمام تیروکسین در بافت‌ها به تری‌یدوتیرونین تبدیل می‌شود. پس، هر دوی هورمون‌ها عملاً مهم‌اند. هورمون‌های تیروئید در فعالیت بیولوژیکی خود به عناصر کمیاب ید نیاز دارند و از این لحاظ منحصر به فردند. در اکثر مناطق دنیا ید جزء اجزای کمیاب خاک است و در نتیجه مقدار کمی از آن در غذا یافت می‌شود. برای به‌دست آوردن و حفظ این عنصر مهم و تبدیل آن به شکل مناسبی برای واردشدن در ساختمان ترکیبات آلی، سازوکار پیچیده‌ای به‌کار می‌رود. در همین حال، غدهٔ تیروئید باید ترکیب تیرونین را سنتز کند که این سنتز در مولکول تیروگلبولین انجام می‌گیرد.

## ۴.۵ بیوسنتز و هیدرولیز تیروگلبولین

### ۱.۴.۵ بیوسنتز

تیروگلبولین مادهٔ پیش‌ساز T۴ و T۳ است. این ماده یک پروتئین گلیکوزیله بزرگ و یددار است که وزن مولکولی آن حدود ۶۶۰,۰۰۰ دالتون است. ترکیبات کربوهیدراتی ۸ تا ۱۰ درصد وزن تیوگلبولین را تشکیل می‌دهند و برحسب مقدار ید موجود در رژیم غذایی، حدود ۰٫۲ تا ۱ درصد وزن آن مربوط به ید است. تیروگلبولین از دو زیرواحد تشکیل شده‌است. در ساختمان این ترکیب ۱۱۵ ریشهٔ تیروزین وجود دارد که هر یک جایگاه اضافه‌شدن ید[1] است. حدود ۷۰ درصد ید موجود در تیروگلبولین به شکل ترکیب پیش‌ساز غیرفعال یعنی منویدوتیروزین (MIT) و دی‌یدوتیروزین (DIT) است و حدود ۳۰ درصد آن به شکل ریشه‌های یدوتیرونیل، یعنی T۳ و T۴ دیده می‌شود. هنگامی‌که ید به مقدار کافی در دسترس غدهٔ تیروئید باشد، نسبت T۴ به T۳ حدود ۷ به ۱ است. در حالت کمبود ید نسبت DIT به MIT نیز کاهش می‌یابد. به نظر می‌رسد دلیل ساخته‌شدن یک مولکول با ۵۰۰ اسید آمینه برای تولید چند مولکول از یک دی‌آمینو اسید تغییریافته آن است که وجود شکل فضایی خاص این ساختمان پروتئینی بزرگ برای جفت‌شدن ریشه‌های تیروزیل یا ورود یدید در ترکیبات آلی[2] ضروری است.

تیروگلبولین پیش‌هورمونی است که در قسمت قاعدهٔ سلول سنتز می‌شود، به طرف مجرای سلول حرکت می‌کند، و در کلوئید خارج سلولی ذخیره می‌گردد. سپس، مجدداً وارد سلول می‌شود و طی روند هیدرولیز خود برای تبدیل به هورمون‌های فعال T۳ و T۴ از نوک سلول به سمت قاعدهٔ آن حرکت می‌کند. تمام این مراحل توسط TSH افزایش می‌یابد. این هورمون با افزایش cAMP رونویسی ژن تیروگلبولین را افزایش می‌دهد.

---

1. iodination
2. organification

### ۲.۴.۵ هیدرولیز

تیروگلبولین شکل ذخیره‌ای هورمون‌های T۳ و T۴ در کلوئید تیروئید است. در غدهٔ تیروئید طبیعی، ذخایر این هورمون‌ها تا چندین هفته وجود دارد. تیروگلوبین به مقداری که قابل اندازه‌گیری باشد وارد جریان خون نمی‌شود، بلکه قبل از آزادسازی هورمون‌ها تیروکسین و تری‌یدوتیرونین از تیروگلوبین جدامی‌شود. سپس، این هورمون‌های آزادشده ترشح می‌گردند. طی مدت چند دقیقه پس از تحریک غدهٔ تیروئید توسط TSH، میکروویلوس‌ها غشای رأسی سلول به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابند. تیروگلبوبین در این میکروپلوس‌های فرایند وابسته به میکروتوبول‌ها به دام می‌افتد و متعاقباً طی روند پینوسیتوز به داخل سلول فولیکولی بازمی‌گردد. این ذرات فاگوزوم به لیزوزوم‌ها متصل می‌شوند و تشکیل فاگولیزوزوم‌ها را می‌دهند که در آن‌ها آنزیم‌های اسید پروتئاز و پپتیداز مختلف تیروگلبولین را هیدرولیز می‌کنند و اسید آمینهٔ مربوط، از جمله یدوتیرونین‌ها، آزاد می‌شود. T۳ و T۴ احتمالاً از طریق فرایند تسهیل‌شده از قسمت قاعده‌ای سلول به داخل خون آزاد می‌شود (شکل ). نسبت T۳ و T۴ در خون کمتر از نسبت این دو هورمون در تیروگلبولین است. بنابراین، به نظر می‌رسد که باید مقداری از T۴ ید خود را به‌طور انتخابی در تیروئید از دست دهد.

گفتیم، بخش عمدهٔ یدید در ساختمان تیروگلبولین به‌صورت یدوتیرونین نیست، بلکه حدود ۷۰ درصد آن در ترکیبات غیرفعال MIT و DIT وجود دارد. این اسیدهای آمینه هنگام هیدرولیز تیروگلبولین آزاد می‌شوند و یدید موجود در آن‌ها توسط آنزیم دی‌ایدینیاز[1] جمع‌آوری می‌شود. باید توجه داشت که این دو ترکیب وارد جریان خون نمی‌شوند. سایر اشکال این آنزیم وابسته به NADPH در غدهٔ هیپوفیز، کلیه، و کبد نیز وجود دارند. یدی که از MIT و DIT خارج می شود، از ذخایر مهم ید در غدهٔ تیروئید است و با یدی که از خون وارد می‌شود فرق دارد. در شرایط تعادل پایدار، مقدار یدی که وارد غدهٔ تیروئید می‌شود با مقداری که از آن خارج می‌شود مطابقت دارد. چنانچه

1. deiodinose

۱/۳ ید موجود در تیروگلبولین خارج شود (بـه صـورت T۳ و T۴)، یـد موجـود بـرای سنتز هورمون‌های تیروئید از یـدی‌شـدن ترکیبـات MIT و DIT در داخـل تیروئیـد بـه دست می‌آید. هورمونی که بافت دریافت و استفاده می‌کند عمدتاً تری‌یدوتیرونین اسـت که میزان کلی آن ۳۵ میکروگرم در روز است.

### ۳.۴.۵ متابولیسم یدید

ید خورده‌شده از دستگاه گوارش جذب و مثل کلر وارد جریان خون می‌شود. به‌طور طبیعی، بیشتر ید جذب‌شده به سرعت از کلیه‌ها دفع می‌شود و تنها ۰٫۲ ید جذب‌شده را سلول‌های غدهٔ تیروئید برداشت و برای ساختن هورمون‌های تیروئید استفاده می‌کنند.

**شکل** بیوسنتز هورمون‌های تیروئید

#### *الف) تغلیظ یدید (I)*

غدهٔ تیروئید همراه با بافت‌های اپیتلیال متعدد دیگر شامل غدهٔ پستان، کوریون، غدهٔ بزاقی، و معده ید را در برابر گرادیان الکتروشیمیایی قوی تغلیظ می‌کند. این فرایند وابسته به انرژی است و با پمپ $Na^+/K^+$ ATPase ارتباط دارد. داروهای گروه تیوره فعالیت این پمپ را متوقف می‌کنند و مانع از سنتز هورمون‌های تیروئید می‌شوند (شکل ). نسبت یدید موجود در تیروئید نسبت به ید سرم، نشان‌دهندهٔ فعالیت این پمپ با سازوکار تغلیظ‌کننده است. این فعالیت را عمدتاً TSH کنترل می‌کند. مقدار بسیار کمی یدید از طریق انتشار نیز وارد غدهٔ تیروئید می‌شود. مقداری از ید داخل سلولی که در ساختمان MIT و DIT شرکت نکرده (مقدار آن کمتر از ۱۰ درصد است) با این سازوکار غدهٔ تیروئید را ترک می‌کند.

آنیون‌هایی همچون پرکلرات، پررنات، تیوسیانات، و پرتکتنات حجم نسبی مشابهی با یدید دارند، به‌طوری‌که این آنیون‌ها بر سر مولکول حامل رقابت می‌کنند و توسط غدهٔ تیروئید تغلیظ می‌شوند (شکل ).

**شکل** محل اثر داروهای ضدتیروئید

### *ب) اکسیداسیون یدید (I-)*

تیروئید تنها بافتی است که یدید را برای ایجاد ظرفیت بالاتر اکسیده می‌کند. این مرحله یکی از مراحل الزامی در روند ارگانیفیکاسیون یدید و بیوسنتز هورمون تیروئید است. این مرحله با دخالت پراکسیداز حاوی هِم و در سطح مجرایی سلولی فولیکولی صورت می‌پذیرد.

آنزیم تیروپراکسیداز یک پروتئین تترامری با وزن مولکولی ۶۰۰۰۰ دالتون است که به پراکسید هیدروژن به عنوان عامل اکسیدکننده نیاز دارد. پراکسید هیدروژن از یک آنزیم وابسته به NADPH مشابه سیتوکروم C ردوکتاز تولید می‌شود. داروهای گروه تیواوره اکسیداسیون یدید را مهارمی‌کنند، در نتیجه مانع واردشدن آن در ساختمان MIT و DIT می‌شوند (شکل ). این واکنش که گاهی ارگانیفیکاسیون نامیده می‌شود، ظرف مدت چندثانیه در تیروگلبولین موجود در مجرا انجام می‌گیرد. پس از انجام واکنش اضافه‌شدن ید، این ید به راحتی از تیروئید خارج نمی‌شود. تیروزین آزاد با ید ترکیب می‌شود، اما این ترکیب در ساختمان پروتئین‌ها شرکت نمی‌کند، زیرا هیچ یک از مولکول‌های tRNA نمی‌تواند تیروزین یددار را شناسایی کند.

**شکل** مراحل یددارشدن تیروزین

## ۴.۴.۵ جفت‌شدن ریشه‌های یدوتیروزیل

جفت‌شدن دو مولکول DIT برای تشکیل T۴ با یک مولکول DIT و یک مولکول DIT برای تشکیل T۳ در داخل مولکول تیروگلبولین صورت می‌گیرد. با این حال اضافه‌شدن یک مولکول MIT و DIT آزاد به DIT متصل به تیروگلبولین به‌طور قطع رد نشده است

(شکل ). تاکنون آنزیم جفت‌کنندهٔ مجزایی کشف‌نشده و چون این واکنش فرایندی اکسیداتیو است، تصور می‌شود که همان آنزیم تیروپراکسیداز از طریق تحریک تشکیل رادیکال‌های آزاد یدوتیروزین این واکنش را کاتالیز کند. با توجه به اینکه همان داروهایی که روند اکسیداسیون یدید را مهار می‌کنند، جفت‌شدن ریشه‌های یدوتیروزیل را نیز مهار می‌نمایند، این فرضیه تأیید می‌شود که هورمون‌های تشکیل‌شدهٔ تیروئید به‌صورت بخش‌هایی از ساختمان تیروگلبولین باقی می‌مانند، تا اینکه این مولکول تجزیه شود.

**شکل** مراحل جفت‌شدن یدوتیروزیل

### ۵.۴.۵ انتقال هورمون‌های تیروئید

حدود نصف تا ۲/۳ T۴ و T۳ بدن خارج از تیروئید است. بخش عمدهٔ این هورمون‌ها به‌صورت متصل به دو پروتئین اتصالی اختصاصی به نام‌های گلبولین متصل‌شونده به تیروکسین (TBG) و پره‌آلبومین متصل‌شونده به تیروکسین (TBGA) در گردش خون وجود دارند. TBG که گلیکوپروتئینی با وزن مولکولی ۵۰۰۰۰ دالتون است، از لحاظ کمیت اهمیت بیشتری دارد. میل ترکیبی آن برای اتصال به T۴ و T۳ ۱۰۰ برابر TBGA و ظرفیت اتصال آن ۲۰ میکروگرم در دسی‌لیتر پلاسماست. در شرایط طبیعی، TBG از طریق پیوندهای غیرکووالانس تقریباً به تمام T۴ و T۳ موجود در پلاسما اتصال می‌یابد. بخش غیرمتصل (آزاد) و کم‌هورمون مسئول فعالیت‌های بیولوژیکی آن است. علی‌رغم تفاوت زیاد، مقدار کلی دو هورمون T۴ و T۳ بخش آزاد T۳ تقریباً با T۴ برابر است. اما نیمه‌عمر پلاسمایی T۴ چهار تا پنج برابر T۳ است.

TBG نیز در روندهای تنظیمی شرکت می‌کند و در تست‌های تشخیصی عملکرد تیروئید باید این نکتهٔ مهم را در نظر داشت، زیرا در اکثر روش‌های ارزیابی T۴ و T۳، به‌جای هورمون آزاد، مقدار کل هورمون در پلاسما اندازه‌گیری می‌شود. TBG در کبد تولید می‌شود و سنتز آن هورمون‌های استروژنی را افزایش می‌دهد؛ همچنین، بر اثر

بیماری‌های کبد، درمان با هورمون‌های آندروژنی و گلوکوکورتیکوئیدی کاهش می‌یابد.

واکنش ازدست‌دادن ید در خارج تیروئید باعث تبدیل T۴ به T۳ می‌شود. چون میل ترکیبی T۳ برای اتصال به گیرندهٔ تیروئید در سلول‌های هدف ۱۰ برابر T۴ است، تصور می‌شود که T۳ شکل فعال متابولیک اصلی مولکول هورمون تیروئید است. حدود ۸۰ درصد T۴ موجود در گردش خون در بافت‌های محیطی به T۳ یا T۳ معکوس (rT۳) تبدیل می‌شود. بخش عمدهٔ تولید T۳ مربوط به این تبدیل محیطی است. T۳ معکوس آگونیستی بسیار ضعیف است که به مقادیر نسبتاً زیاد در بیماری‌های مزمن، در حالت کمبود کربوهیدرات و در بدن جنین تولید می‌شود. به‌دلیل تمایل زیاد پروتئین‌های متصل‌شوندهٔ پلاسما به هورمون‌های تیروئید، آزادشدن این هورمون‌ها و خصوصاً تیروکسین به کندی صورت می‌گیرد. نصف تیروکسین موجود در جریان خون در مدت ۶ روز و نصف تری‌یدوتیرونین موجود در جریان خون ظرف ۱ روز (به‌دلیل میل ترکیبی کمتر) آزاد می‌شوند. هر دوی این هورمون‌ها در بدو ورود به‌سلول دوباره به پروتئین‌های داخل سلول اتصال می‌یابند و به‌آرامی استفاده می‌شوند.

سایر صورت‌های متابولیسم هورمون‌های تیروئید عبارت‌اند از ازدست‌دادن کامل ید و غیرفعال‌شدن از طریق دامیناسیون یا دکربوکسیلاسیون. طی روندهای گلوکورونیداسیون و سولفاسیون در کبد مولکول هیدورفیل تری تولید می‌شود که در صفرا دفع می‌شود. پس از بازجذب از روده در کلیه ید خود را از دست می‌دهد و به‌صورت ترکیبات کونژوله گلوکورونید در ادرار دفع می‌شود.

### ۶.۴.۵ سازوکار عمل هورمون‌های تیروئید

هورمون‌های تیروئید به گیرنده‌های خاص با میل ترکیبی بالا در هستهٔ سلول هدف متصل می‌شوند. میل ترکیبی اتصالی T۳ حدود ۱۰ برابر T۴ است و فعالیت بیولوژیک نسبی بیشتری دارد. هورمون‌های تیروئید به جایگاه‌هایی با میل ترکیبی پایین در سیتوپلاسم اتصال می‌یابند، اما به نظر می‌رسد که این پروتئین مشابهتی با گیرندهٔ هسته‌ای ندارد. احتمالاً این اتصال هورمون‌های تیروئید را در مجاورت هسته نگه می‌دارد.

نقش اصلی T۳ و T۴ افزایش کلی سنتز پروتئین‌ها و ایجاد تعادل نیتروژن مثبت

است. هورمون‌های تیروئید، همانند استروئیدها، از طریق افزایش یا کاهش رونویسی ژن‌ها باعث القا یا توقف تولید پروتئین‌ها می‌شوند. در مورد هورمون‌ها T۴ و T۳ فاکتور با عملکرد ترانس، کمپلکس هورمون– گیرنده است که به نظر می‌رسد همواره در هسته جای دارد. عنصر پاسخ به هورمون موجود در DNA با عملکرد سیس که به این کمپلکس اتصال می‌یابد، دارای توالی مرکزی AGGTCANNNNAGGTCA است. ارتباط جالبی بین دو گروه از هورمون‌ها که با روند رشد ارتباط دارند (هورمون رشد و هورمون تیروئید) موجود است. T۳ و ترکیبات گلوکوکورتیکوئیدی روند رونویسی از ژن GH را افزایش می‌دهند. در نتیجه GH بیشتری تولید می‌شود. به این ترتیب می‌توان علت این امر را توجیه کرد که در غدهٔ هیپوفیز حیوانات دچار کمبود T۳ هورمون GH وجود ندارد و برخی آثار آنابولیکی کلی T۳ نیز مربوط به اثر فوق است. غلظت‌های بسیار زیاد T۳ روند سنتز پروتئین را مهار می‌کنند و باعث تعادل منفی نیتروژن می‌شوند.

**شکل** سازوکار عمل هورمون‌های تیروئید

### ۷.۴.۵ اعمال هورمون‌های تیروئید در بافت‌ها

برخی اعمال هورمون‌های تیروئید در جدول آمده است.

**جدول** اعمال هورمون‌های تیروئید

- افزایش رونویسی ژن‌ها از طریق تبدیل تیروکسین به تری‌یدوتیرونین که تری‌یدوتیرونین به گیرنده‌های هسته‌ای متصل می‌شود و فرایند رونویسی ژن آغاز می‌گردد.
- افزایش فعالیت متابولیکی بافت‌های بدن
- افزایش تعداد و اندازهٔ میتوکندری‌ها
- افزایش انتقال یون‌ها از غشای سلول که از طریق افزایش $Na^+ - K^+ - ATPase$

موجب افزایش میزان انتقال سدیم و پتاسیم از غشای سلول‌ها می‌شود.

- افزایش رشد
- افزایش متابولیسم کربوهیدرات‌ها
- افزایش متابولیسم چربی‌ها
- کاهش مقادیر کلسترول، فسفولیپیدها، و تری‌گلیسیریدهای پلاسما
- اثر بر متابولیسم ویتامین
- اثر بر میزان متابولیسم پایه
- اثر بر وزن بدن؛ افزایش ترشح هورمون‌های تیروئید سبب کاهش وزن می‌گردد.
- اثر بر سیستم قلبی– عروقی که از طریق افزایش متابولیسم بافت‌ها موجب استفادهٔ سریع اکسیژن می‌شود که پیامد آن گشادشدن عروق در بافت‌هاست.
- اثر بر سیستم عصبی مرکزی از طریق افزایش سرعت انجام اعمال مغزی.

### ۸.۴.۵ کلسی‌تونین

از جمله هورمون‌هایی که در هومئوستاز کلسیم دخالت دارند کلسی‌تونین است. به دلیل کاهش غلظت خونی یون کلسیم به این نام خوانده می‌شوند. این هورمون پپتیدی ۳۴۰۰۰ دالتون وزن دارد و حاوی ۳۲ اسید آمینه است که از سلول‌های C پارافیولیکولار در غدهٔ تیروئید ترشح می‌شوند (شکل ). کل مولکول کلسی‌تونین شامل حلقهٔ انتهایی آمینی با ۷ اسید آمینه است که توسط پل سیس– سیس تشکیل می‌شود و برای فعالیت بیولوژیک این هورمون ضروری است.

دو اثر مهم کلسی‌تونین به شرح زیر است:

۱. اثر سریع کاهش فعالیت جذبی استئوکلاست‌ها و احتمالاً اثر استئولیتیک غشای استئوسیتیک در سرتاسر استخوان و بنابراین جابه‌جا کردن تعادل در جهت رسوب کلسیم روی کلسیم قابل تعویض استخوان. این اثر مخصوصاً در حیوانات جوان به دلیل تغییرات سریع رسوب و جذب اهمیت دارد.
۲. اثر طولانی‌مدت کلسی‌تونین بر کاهش تولید استئوکلاست‌های جدید.

همچنین، کلسی‌تونین با تأثیرات جزئی بر اعمال کلیه و روده‌ها در جذب و دفع کلسیم

نقش دارد.

**شکل ساختار کلسی‌تونین**

# فصل ۶
# هورمون‌های دورهٔ بارداری و شیردهی

## ۱.۶ مقدمه

هدف نهایی تولید مثل ایجاد مرد یا زن جدیدی به منظور بقا و تداوم نسل‌هاست. به‌طور موفقیت‌آمیزی خصوصیات آناتومیکی نیز همانند ویژگی‌های ترشحات غدد درون‌ریز با هم سازگار و متحد شده‌اند؛ برای مثال، به هم رسیدن اسپرم و تخمک، که این هماهنگی برای تکوین و تولید موجودی جدید ضروری است. بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که اساس بیولوژیکی تولید مثل انفرادی نیست، بلکه مجموعه‌ای از سه مورد پدر، مادر، و فرزند است.

این فصل ویژگی ترشحات آن دسته از غدد درون‌ریز انسان را تشریح می‌کند که مختص فرایند بارداری و تولید و ترشح شیر مادر است. توضیح بیولوژیکی سلولی و ترشحات غدد درون‌ریز– از قبیل فاکتورهای رشد و مواد پاراکرین دربارهٔ رشد و تکامل جنین و جفت– از محدودهٔ این فصل خارج است.

## ۲.۶ توالی وقایع مربوط به تولید مثل

فرایند حاملگی یا شروع لقاح تخمک[1] با اسپرماتوزون، یک سری کامل از وقایع

---

1. ovum

متابولیکی و تکاملی هم برای جنین و هم مادر است که با فاکتورهای اندوکرین منظمی کنترل شده است. در این‌خصوص در زمان کوتاهی پس از ادغام اسپرماتوزون با تخمک یک سری وقایع ابتدایی در ترشحات داخلی رخ می‌دهد که جنسیت فرزند را تعیین می‌نماید. ادامهٔ این فرایند به رشد جفت می‌انجامد که در واقع سازوکاری برای رساندن غذا به جنین در حال رشد است. فرایند ترشحات داخلی بعدی در موقع وضع حمل رخ می‌دهد که تولد صورت می‌گیرد. پس از تولد فرایند تولید و ترشح شیر مادر آغاز می‌شود.

## ۳.۶ پاسخ‌های شیمیایی، بیوشیمیایی، و بیولوژیکی به بارداری

تغییراتی که با پدیدهٔ بارداری در ترشح غدد درون‌ریز ایجاد می‌شود، قابل شناسایی و تشخیص‌اند. یک زن باردار، در فاز آخر دورهٔ سه ماههٔ سوم از دوران بارداری خود، روزانه ۲۵۰–۳۰۰ میلی‌گرم پروژسترون، ۱۵–۲۰ میلی‌گرم ۱۷– β– استرادیول، ۵۰–۱۰۰ میلی‌گرم استریول، ۷۵–۱۰۰ میلی‌گرم کورتیزول، ۳–۸ میلی‌گرم دئوکسی کورتیکواسترون (DOC)، و ۱–۲ میلی‌گرم آلدوسترون تولید می‌کند. به علاوه، لاکتوژن جفت انسان (متجاوز از ۱۰ گرم در روز)، گنادوتروپین کوریونیک انسانی و تیروتروپین کوریونیک انسانی، و ACTH انسانی نیز به میزان زیادی تولید می‌شوند. همچنین، سطوح آنژیوتانسین و رنین پلاسما نیز افزایش می‌یابد.

در شکل خلاصه‌ای از تغییرات زودگذر مربوط به بسیاری از این هورمون‌ها در دوران حاملگی دیده می‌شود.

## ۴.۶ هورمون‌های پپتیدی

### ۱.۴.۶ گنادوتروپین کوریونیک انسانی (hCG)

گنادوتروپین کوریونیک انسانی، hCG، یک گلیکوپروتئین به وزن مولکولی ۵۷۰۰۰ همراه با دو زیرواحد است که آلفا و بتا نامگذاری شده‌اند. زنجیرهٔ آلفا ۹۲ زیرواحد اسیدآمینه دارد، درحالی‌که زنجیرهٔ بتا شامل ۱۴۷ زیرواحد اسیدآمینه است.

همسانی و تشابه ساختاری قوی بین hCG و LH و TSH وجود دارد که فقط

شامل واحدهای N– گلیکوزیدی متصل‌شده به کربوهیدرات‌هاست. همچنین، در زیرواحد بتا تشابه ساختاری‌ای وجود دارد که فعالیت بیولوژیکی و ایمونولوژیکی بین hCG و LH را مشخص می‌کند.

در جدول خلاصه‌ای از تشابه ساختاری مربوط به چندین هورمون مترشحه از هیپوفیز و جفت دیده می‌شود.

**جدول** تشابه ساختاری مربوط به هورمون‌های جفت و هیپوفیز

| هورمون | وزن مولکولی | شمارهٔ آمینواسیدها در زنجیره‌ها | | محتویات کربوهیدراتی |
|---|---|---|---|---|
| | | بتا | آلفا | |
| گلیکوپروتئین‌ها | | | | |
| FSH (هورمون تحریک‌کنندهٔ فولیکول) | ۳۲۰۰۰ | | ۲۳۶ | + |
| LH (لوتئی نایزینگ هورمون) | ۳۰۰۰۰ | ۱۱۹ | ۹۸ | + |
| hCG (هورمون گنادوتروپین انسانی ) | ۵۷۰۰۰ | ۱۳۹ | ۹۲ | + |
| TSH (هورمون تحریک‌کنندهٔ تیروئید) | ۲۸۰۰۰ | ۱۱۳ | ۹۶ | + |
| سوماتوماموتروپین‌ها | | | | |
| PRL (پرولاکتین) | ۲۳۰۰۰ | | ۱۹۸ | – |
| GH (هورمون رشد) | ۲۲۰۰۰ | | ۱۹۱ | – |
| hPL (لاکتوژن جفت انسانی) | ۲۲۰۰۰ | | ۱۹۱ | – |

عملکرد دقیق و آثار بیولوژیکی hCG در بارداری ناشناخته است. فعالیت اصلی hCG عبارت است از تحریک جسم زرد به تولید پروژسترون. به‌این ترتیب، نیاز تخمدان به پروژسترون تأمین می‌گردد و جفت رشد می‌کند (معمولاً ۶ تا ۸ هفته). تولید این مقدار پروژسترون تا زمانی ادامه می‌یابد که جسم زرد دوران حاملگی ضعیف شود و تحلیل رود.

### ۲.۴.۶ لاکتوژن جفت انسانی

لاکتوژن جفت انسانی (hPL) که گاه بدان سوماتوماموتروپین کوریونیک انسانی (hCS) گویند پلی‌پپتیدی با ۱۹۰ آمینواسید (تک‌زنجیره) و وزن مولکولی ۲۱۵۰۰ است. توالی اسیدآمینه‌ای آن در شکل نمایان است.

اطلاعات کمی دربارهٔ تولید و ترشح hPL از تروفوبلاست و جفت موجود است. اهمیت نقش بیولوژیکی hPL کاملاً شناخته‌شده نیست. برخی آثار آن بر جابه‌جایی و سوخت‌وساز ذخیرهٔ چربی مادر شناخته شده است. همچنین، hPL یک آنتاگونیست انسولین است و برای تنظیم قند خون مادر لازم و ضروری است تا کالری مورد نیاز جنین با سطح مطلوب قند خون متناسب شود. همچنین، hPL یکی از عوامل پیشرفت کتواسیدوز دیابتی در زنان بارداری است که سابقهٔ دیابت نداشته‌اند.

### ۳.۴.۶ ریلکسین

ریلکسین یا RLX پروتئین فعال زیستی است که از جسم زرد تخمدان حیوانات باردار جداسازی شده‌است. این باور وجود دارد که فعالیت بیولوژیکی آن تسهیل کانال تولد و نرم‌کردن گردنهٔ رحم و رباط عضلهٔ پیوسته به استخوان شرمگاهی به منظور آماده‌سازی برای زایمان است. همان‌طورکه در شکل نشان داده شده‌است، ساختار اولیهٔ RLX شامل دو زنجیرهٔ پپتیدی آلفا و بتاست که به ترتیب ۲۲ و ۳۱ واحد اسید آمینه دارند.

زنجیره‌های آلفا و بتا به‌طور کووالانس با دو باند دی‌سولفید بین زنجیری به یکدیگر متصل شده‌اند. همچنین، در زنجیرهٔ A یک پیوند دی‌سولفید درون‌زنجیری وجود دارد. بنابراین RLX از نظر ساختاری بسیار مشابه انسولین است. همچنین، وابسته به IGF است.

توالی RLX در خوک، رت، و کوسه‌ماهی تعیین‌شده و کمی تشابه و یکنواختی در بین آن‌ها وجود دارد. در مقابل، یکنواختی و تشابه زیادی بین توالی انسولین در این سه‌گونه دیده می‌شود.

RLX را جسم زرد تولید می‌کند، اما بعضی از شواهد نشان می‌دهند در فولیکول‌ها، همچنین در جفت انسانی زن نیز حضور دارد. تعجب‌آور نیست اگر بگوییم فعالیت RLX در مایع منی و پروستات خروس نیز آشکار شده است.

عموماً همراه با انسولین و IGF، RLX نیز به عنوان مادهٔ پیش‌ساخت هورمونی ساخته می‌شود. فعالیت‌های هورمونی RLX بر ۱. کلاژن غضروف بین استخوان شرمگاهی، ۲. رحم، ۳. گردنهٔ رحم (در مشارکت با استروژن، پروژسترون و

**DU] Comment ۱]:** تشابه و یکنواختي در چي؟

پروستاگلاندین‌ها) باعث تسهیل زایمان می‌گردد.

اطلاعات ویژهٔ کمی در مورد کیفیت فعالیت RLX موجود است. این طور استنباط شده که مثل هورمون‌های پپتیدی دیگر RLX نیز با گیرنده‌های خارجی ویژه‌ای روی غشای سلول‌های هدف برهم‌کنش دارند.

### ۴.۴.۶ اکسی‌توسین

اکسی‌توسین یک پپتید نه‌تایی ترشح شده به‌وسیله نورون‌های هیپوفیز است. شواهد، فعالیت اکسی‌توسین بر اندومتر رحم در موقع زایمان را اثبات می‌کند. این موضوع برای تحریک انقباض ضروری است. غلظت بالای اکسی‌توسین در خون جنین مشاهده می‌شود.

### ۵.۴.۶ هورمون‌های پپتیدی دیگر

شواهد شیمیایی و ایمونوشیمیایی مشخص کرده‌اند که بافت جفت انسان، تیروتروپین کوریونیک انسانی (آنالوگ TSH) و ACTH کوریونیک را تولید و ترشح می‌کند. همچنین، شواهد مقدماتی امکان تولید هورمون‌های آزادکنندهٔ GnRH و TRH از جفت را مطرح کرده‌اند. این فاکتورها ممکن است در ترشح hCG و تیروتروپین کوریونیک از جفت نقش داشته‌باشند.

## ۵.۶ بیوشیمی هورمون‌ها

هورمون‌های استروئیدی که بر اثر بارداری به وجود می‌آیند، در بافت‌هایی از قبیل جفت، آدرنال مادر و جنین، کبد، و تخمدان مادر تولید می‌شوند. استروئیدهای تولیدشده در این محل‌ها در جدول ذکر شده‌اند. با پیشرفت بارداری تغییراتی در الگوی تولید استروئیدها صورت می‌گیرد تا رشد و تمایز جنین تحقق یابد. آدرنال جنین و کبد نقش عمده‌ای در متابولیسم استروئیدها دارند. تا هفته‌های ۱۲–۱۳ بارداری منبع عمدهٔ استروژن و پروژسترون لوتئوم جسم زرد است. از هفتهٔ هفتم و تا زمان زایمان جفت مقادیر قابل توجهی از استروژن (به صورت ۱۷ بتااسترادیول، استرادیول، استریول، استرون، و استرول) و پروژسترون تولید می‌کند. تولید پروژسترون را جفت و

جسم زرد تحریک می‌کنند.

از آنجاکه جفت همهٔ آنزیم‌های متابولیزه‌کنندهٔ استروئید به منظور تبدیل کلسترول به استرادیول، پروژسترون و استروئیدهای دیگر را ندارد، در سه ماههٔ دوم و سوم بارداری کورتکس آدرنال مادری و کورتکس آدرنال جنینی منبعی عمده برای ساخت استروئید جفتی‌اند. در این راستا دهیدرواپی‌اندرواسترون سولفات از آدرنال مادری به‌وسیلهٔ جنین به استروژن تبدیل می‌شود. بخش قشری آدرنال جنینی از روز پنجاهم توانایی آنزیمی جهت تولید استروئید را دارد. در حالت جنینی بیشتر استروئیدها همراه با سولفات‌اند. آدرنال جنینی همچنین در تولید ۱۹- اندروژن و $C_{۲۱}-\Delta^{۵}$استروئید متصل به سولفات مانند پرگنولون سولفات در سه ماههٔ دوم و سوم نقش عمده‌ای دارد.

### ۱.۵.۶ تولید پروژسترون

در طول دورهٔ بارداری سه صورت عمدهٔ ۲۱ کربنهٔ پروژسترون وجود دارد: پروژسترون ۱۶آلفا- هیدروکسی پروژسترون، و ۱۷آلفا- هیدروکسی پروژسترون. شکل راه‌های جداگانهٔ بیوسنتز آن‌ها را شرح داده است.

پروژسترون به‌طور عمده پس از هفتهٔ ۵-۶ بارداری به‌وسیلهٔ لومن جسم زرد تولید می‌شود و پس از هفتهٔ ۱۲، جفت مکان اصلی سنتز آن می‌شود. بنابراین، سطح پلاسمایی پروژسترون در هنگام زایمان از ۱-۲ به بالای ng/m ۱۰۰ افزایش می‌یابد.

جفت همهٔ آنزیم‌های مورد نیاز جهت تبدیل کلسترول مادری به پروژسترون را دارد. میزان ۱۷آلفا- هیدروکسی پروژسترون پلاسما در طول هفته‌های ۶-۳۶ بارداری از ۰٫۵به ۵۰-۶۰ ng/m افزایش می‌یابد. تا هفته‌های ۸-۱۲ بارداری تخمدان مادر محل عمدهٔ سنتز ۱۷آلفا- هیدروکسی پروژسترون است. پس از سه ماههٔ اول جفت پیش‌نیاز ۱۷آلفا- هیدروکسی پرگنولون تولیدشده از ۲۱دلتا- سولفو کونجوگیت در قشر آدرنال جنینی را برای تولید ۱۷آلفا- هیدروکسی پروژسترون به‌کار می‌برد. سطح پلاسمایی ۱۶آلفا- هیدروکسی پروژسترون در هفتهٔ ۳۲ بارداری به‌تدریج از ۰٫۵ به ۱۲۰-۱۴۰ ng/m افزایش می‌یابد.

مسیر دقیق بیوسنتز ۱۶آلفا- هیدروکسی پروژسترون شناخته نشده‌است. این باور وجود دارد که کبد جنینی ۵ دلتاپرگنولون ۱۶هیدروکسی سولفات را تولید می‌کند که

جفت آن را به ۱۶آلفا- هیدروکسی پروژسترون تبدیل می‌کند و در نهایت در اختیار مادر و جنین قرارمی‌گیرد. هیچ پاسخ بیولوژیکی مشخصی به ۱۶آلفا- هیدروکسی پروژسترون نسبت داده نشده است.

### ۲.۵.۶ تولید استروژن

در طول دورهٔ بارداری چهار شکل عمدهٔ ۱۸ کربنهٔ پروژسترون وجود دارد. در بارداری نسبت غلظت سرم برحسب نانوگرم بر میلی‌لیتر به شرح زیر است: استرادیول ۳۰-۱۰ (ng/ml)، استریول۵- ۱۰ (ng/ml)، استرون (ng/ml)، استرول ۲-۴(ng/ml). ایرسول ۱۵- ۱۶ دی‌هیدروکسی استرادیول است.

[DU ۲Comment]: درست است؟

در پایان سه ماههٔ اول، جفت محل اصلی ساخت استرادیول و استرون است. استریول به‌طور عمده از جفت با تبدیل ۱۶هیدروکسی‌دهیدرو اپی‌اندرواسترون سولفات مشتق شده از کبد و آدرنال جنینی تولید می‌شود. در نهایت، عقیده بر این است که استرول به‌طور عمده در بخش جنینی از استریول جفت تولید می‌شود.

از آنجا که جنین نقش کلیدی در تولید استرول و استریول بازی می‌کند، اندازه‌گیری سطح این استروئیدها در خون مادر این فرض را ایجاد کرده که باعث افزایش مقدار استروئید جنین می‌شود. بنابراین، آسیب بخش جنینی جفت موجب کاهش غلظت استرول و استریول غیر کونجوگیت سرم مادر می‌شود.

### ۳.۵.۶ تولید آندروژن

آندروژن ۱۹ کربنهٔ اصلی در زن باردار، دهیدرواپی‌اندرواسترون سولفات است. پیش از بارداری غلظت سرم مادر ng/ml ۱۶۰۰ است و این مقدار در طول بارداری به ng/ml ۸۰۰ کاهش می‌یابد. همان‌گونه که در شکل توصیف شده منبع اصلی آندروژن در زنان از بخش قشر آدرنال مادری است. در این حالت کلسترول به پرگنولون و در نهایت به دهیدرواپی‌اندرواسترون سولفات تبدیل می‌شود. کاهش سطح دهیدرواپی اندرواسترون سولفات خون نشان‌دهندهٔ افزایش سرعت متابولیکی است و به جذب این استروئید در جفت می‌انجامد تا به استروژن تبدیل شود.

### ۴.۵.۶ استروئیدهای ویتامین D

همراه با رشد و تکامل جنین در سه ماههٔ سوم بارداری، مقادیر قابل توجه کلسیم برای تکامل اسکلت لازم است. این کلسیم از کلسیم مواد غذایی یا ذخیرهٔ کلسیم اسکلت مادر به‌دست می‌آید. کلسیم به‌طور عمده از جفت عبور می‌کند. بنابراین، هم جفت و هم کلیهٔ جنین توانایی آنزیمی لازم جهت تبدیل ۲۵ هیدروکسی ویتامین $D_3$ به ۱و۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین $D_3$ را دارند که هم مورد نیاز روده است و هم کلسیم استخوان را تأمین می‌کند.

### ۵.۵.۶ پروستاگلاندین‌ها

محل تولید ناحیه‌ای پروستاگلاندین‌های $PGE_2$ و $PGE_{2a}$ به‌وسیلهٔ جفت با آغاز زایمان در ارتباط است. ساختار $PGE_2$ و $PGE_{2a}$ در شکل نشان داده شده است. توانایی آنزیمی برای تولید این پروستاگلاندین‌ها در لایهٔ دِسیدوای رحم قرار دارد. PG آزادشده سپس روی لایهٔ میومتریوم عمل می‌کند تا آدنیل سیکلاز را تحریک کند.

## ۶.۶ زایمان

در بارداری انسان، تولد طبیعی پس از ۳۴-۳۶ هفته از آغاز بارداری رخ می‌دهد. فرایندهای زایمان و تولد اوج دورهٔ پیچیدهٔ وقایع هورمونی در مادر و جنین است. پس از ۳۴ هفته از بارداری افزایش زیادی در گلوکوکورتیکوئیدها به‌ویژه کورتیزول دیده می‌شود. افزایش کورتیزول باعث کاهش سریع گلوبولین متصل‌شونده به کورتیکواستروئیدها یا همان ترانس‌کورتین در سرم جنین می‌شود. افزایش در میزان هورمون آزاد باعث تغییرات بیوشیمیایی عمده در جنین می‌شود (شکل ).

در تمام مدت بارداری جفت مقادیر زیادی پروژسترون ترشح می‌کند که تأثیر زیادی بر رشد غدهٔ پستان دارد و مانع عملکرد پرولاکتین روی سلول‌های غدهٔ پستان می‌شود. در نتیجه پستان‌ها هنوز قادر به ساختن پروتئین‌های شیر نیستند. اگرچه هنوز در این‌باره بحث وجود دارد، برخی شواهد نشان می‌دهند مقادیر زیادی از پروژسترون موجود به‌جای کورتیزول به گیرندهٔ موجود در غدهٔ پستان پیوند می‌یابد و مانع فعالیت گیرندهٔ گلوکوکورتیکوئید می‌شود که ممکن است علاوه بر پرولاکتین برای بیان

پروتئین‌های شیر نیز نیاز شوند. همچنین آزادسازی اکسی‌توسین از نوروهیپوفیز مانع پروژسترون می‌شود.

وقتی میزان کورتیزول آزاد افزایش می‌یابد، در انتهای بارداری خروجی زیاد پروژسترون از جفت با کاهش ترشح HCG از تروفوبلاست مهار می‌شود. این اثر با سازوکار گیرنده– میانجی گلوکوکورتیکوئید تنظیم می‌شود. مشابه عملکرد گلوکوکورتیکوئید روی تیموس، کاهش سریع سطح پروژسترون، باعث از بین رفتن توقف نوروهیپوفیز مادری حین بارداری می‌شود و آزادسازی اکسی‌توسین را در پی دارد. کورتیزول همچنین بر جفت عمل می‌کند تا تولید استروژن را تحریک کند. الزاماً مقدار $PGE_{۲a}$ افزایش می‌یابد. رحم ممکن است منبع اولیهٔ این PG باشد. هم استروژن و هم $PGE_{۲}$ از نوروهیپوفیز باعث انقباض ماهیچهٔ صاف رحم و خروج جنین می‌شوند. به‌نظر می‌رسد کورتیزول نقش مهمی در القای سورفاکتانت رحمی جنین دارد؛ مادهٔ ضروری‌ای که در ثبات الوئولی ریه، همچنین ذخیره‌سازی گلیکوژن در اسکلت جنین و ماهیچهٔ قلبی و کبد نقش دارد.

تغییرات بیوشیمیایی و هورمون‌های داخلی مرتبط با فرایند تولد هنوز کاملاً مشخص نشده‌اند. مطمئناً پروستاگلاندین‌های تولیدشده در غشای سلولی دسیدوم، استروئیدهای جنینی، اکسی‌توسین جنینی، کاتکول آمینه‌ای مادری و اکسی‌توسین مادری در این فرایند دخالت دارند.

## ۷.۶ شیردهی

دربارهٔ تغییرات درونی مرتبط با تولید شیر نیز همچون فرایندهای مرتبط با بارداری اطلاعات چندانی در دست نداریم. در حقیقت منطقی نیست فرایندهای بارداری و تولید شیر را از هم جدا کنیم چون به‌هم وابسته‌اند. وقایع درونی کلیدی‌ای دربارهٔ تولید شیر وجود دارند که در اوایل بارداری رخ می‌دهند. برای تولید شیر باید مجراهای لوبول و الوئول‌ها در بارداری رشد کنند. آزمایشات انجام‌شده دربارهٔ ترکیبی از اووفورکتومی، هیپوفیزکتومی، و آدرنالکتومی موش نشان داده که شش هورمون در این امر دخالت دارند: لاکتوژن جفتی، استروژن، پروژسترون، گلوکوکورتیکوئید، تیروکسین، و انسولین که در رشد و تمایز پستان مؤثرند. بیان جزئیات این تغییرات خارج از موضوع این

فصل است.

### ۱.۷.۶ هورمون‌های پپتیدی

#### *الف) پرولاکتین*

هورمون پپتیدی عمده در تولید شیر هورمون هیپوفیزی پرولاکتین است. وزن مولکولی پرولاکتین ۲۲۵۵۰ و از یک زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی متشکل از ۱۹۸ آمینواسید تشکیل شده است. ساختار اولیهٔ آمینواسیدی آن در شکل نشان داده شده است.

شباهت ساختاری شدیدی بین پرولاکتین و هورمون رشد وجود دارد. در موجودات مادهٔ عملکرد زیستی پرولاکتین این است که میانجی تکثیر و تمایز پستان است و اجازهٔ ترشح شیر پس از تحریک مناسب را می‌دهد. نقش فیزیولوژیکی پرولاکتین در مردها شناخته نشده است، با وجود این، نوزادان تازه متولدشده از هر دو جنس دارای مقادیر سرمی پرولاکتین‌اند که از مقادیر موجود در مادر در دوران بارداری و شیردهی بیشتر است.

#### *ب) دیگر هورمون‌های پپتیدی*

انسولین برای عملکرد مناسب غدهٔ پستان در طول بارداری مورد نیاز است. اگرچه پایه‌های بیوشیمیایی عملکرد انسولین تاکنون مشخص نشده، به‌نظر می‌رسد انسولین ورودی گلوکز به سلول‌های پستان را تحریک می‌کند و باعث افزایش لیپولیز می‌شود. هورمون پاراتیروئید برای شیردهی مناسب مورد نیاز است. خروج پاراتیروئید در حیوان شیرده موجب کاهش شیردهی می‌شود اما هنوز معلوم نشده کاهش در تولید شیر به‌علت اختلال در عملکرد مستقیم پاراتیروئید روی پستان است؛ یا به‌علت اختلال در متابولیزاسیون کلسیم استخوان که کلسیم مورد نیاز برای ترشح شیر را فراهم می‌کند؛ یا به‌علت اختلال در تأثیر آن بر تحریک تولید ۱و۲۵دی هیدروکسی ویتامین $D_3$ کلیوی به‌عنوان میانجی در جذب بهتر کلسیم روده است (جدول ).

#### *ج) هورمون‌های دیگر*

هورمون تیروئیدی تیروکسین در شیردهی تأثیر دارد. هیپوتیروئیدی اغلب همراه است با

ترشح شیر از پستان که با شرایط غیرفیزیولوژیکی در ارتباط است. با درنظرگرفتن حضور هورمون‌های استروئیدی در شیردهی استروژن و پروژسترون برای ترشح شیر ضروری نیست. اووفورکتومی[1] موجب توقف شیردهی نمی‌شود. در موش، رت، و بز استروئیدهای آدرنال برای القا و تداوم ترشح شیر مورد نیازند.

## ۸.۶ جنبه‌های هورمونی لقاح و تمایز جنسی

### ۱.۸.۶ توانمندسازی

۵–۱۵ دقیقه پس از رهاسازی اسپرم در واژن تحرک اسپرماتوزوئیدها در لولهٔ فالوپ آغاز می‌شود. استروژن در اواخر مرحلهٔ فولیکولار ترشح می‌شود و موجب می‌گردد تا غده‌های اندوسرویکال، موکوس ترشح نمایند که موجب تسهیل تحرک و جابه‌جایی اسپرم می‌شود. عمل لقاح با اتحاد اسپرم و تخمک از یک گونهٔ یکسان صورت می‌گیرد. توانمندسازی اسپرم برای عملکرد موفق اتصال با تخمک لازم است. توانمندسازی شامل برداشت یک پوشش خارجی از سطح اسپرماتوزوئید است. این عمل با برداشت اکروزوم یا سر اسپرماتوزوئید دنبال می‌شود. این فرایند آخری که واکنش اکروزوم نامیده می‌شود به آنزیم‌های هیالورونیداز اکروزومی اجازه می‌دهد تا در تماس با موادی که تخم را احاطه کرده‌اند قرارگیرند تا اسپرماتوزوئید بتواند تخم را بشکافد و با آن یکی شود. درحالی‌که استروژن تأثیری در فرایند توانمندسازی ندارد پروژسترون از بروز ظرفیت‌یابی جلوگیری می‌کند.

### ۲.۸.۶ بارداری

معمولاً لقاح در یک سوم پایانی لولهٔ فالوپ انجام می‌گیرد. ویژگی گونه‌ای فرایند لقاح با سازوکار گیرنده‌مانند موجود در غشای تخم تعیین می‌شود. لئاز و همکاران یک گلیکوپروتئین از غشای تخم توتیای دریایی جدا کردند که واکنش متقاطع را فقط با

---

1. oophorectomy

پروتئین‌های بایندینگ ویژه انجام می‌دهد. این گلیکوپروتئین فقط در سطح اسپرماتوزوئیدهای همسان توتیا دیده می‌شود.

اتصال یک اسپرماتوزوئید منفرد به هر قسمت از ناحیهٔ شفاف یک تخمک منفرد فرایند معمول لقاح است. سپس، همهٔ اسپرماتوزوئید وارد تخمک می‌شود، به‌طوری‌که مشارکت هسته‌ای و سیتوپلاسمی در تخم وجود دارد. پس از نفوذ اسپرم، تخمک بارورشده جسم دوم قطبی را ایجاد می‌کند که این عمل سپس با تشکیل پیش‌هستهٔ نر و ماده دنبال می‌شود. ادغام این هسته‌های هاپلوئیدی باعث ایجاد اولین هستهٔ دیپلوئید فرد جدید می‌شود. سپس در ۱۰ ساعت بعدی تقسیم کلیواژمیتوزی دوباره رخ می‌دهد و تولید ۴ سلول می‌کند. پس از گذشت ۵۰–۶۰ ساعت از لقاح مرحلهٔ مورولا به‌وجود می‌آید که با بلاستوسیست در روز ۳–۴ دنبال می‌شود (شکل ).

### ۳.۸.۶ تعیین جنسیت

تلفیق اسپرم با تخمک، تنها ایجاد تخم دیپلوئید با تعداد کروموزوم ۴۶ در انسان نیست بلکه تعیین ژنتیکی جنسیت تازه است. از آنجا که معمولاً یک کروموزوم X در اووسیت وجود دارد، تعیین جنسیت فرزندان از تلفیق اسپرماتوزوم صورت می‌گیرد. اگر اسپرم کروموزوم X داشته باشد، جنس مؤنث XX و اگر دارای کروموزوم Y باشد، جنس مذکر XY خواهد بود. در حالت طبیعی از تلفیق اسپرم انسانی با اووسیت دوم زیگوتی با ۴۶ کروموزوم حاصل می‌شود، هر چند در بعضی از نمونه‌ها کروموزوم‌های غیرنرمال وجود دارد که شاید نتیجهٔ آن فرزندانی با تعداد نامتعارفی از کروموزوم‌های اتوزوم یا کروموزوم‌های جنسی باشد. بعضی از این تعداد کروموزوم‌های غیرطبیعی در جدول خلاصه شده‌است.

چندین پارامتر دیگر نیز وجود دارند که در توضیحات کلی مربوط به جنسیت فرد، به‌طور اختصاصی مطرح می‌شوند. خلاصهٔ این توضیحات در جدول آمده است. «گنادهای جنسی»، عکس‌العمل ساختاری بین گنادها و هورمون‌های آزادشده از آن، در اختصاص جنسیت اهمیت دارند. «فنوتیپ هر جنس» عکس‌العملی از تظاهرات بیرونی ژنتیک است، از جمله خصوصیات ثانویهٔ جنسی که شامل رویش ریش و سینه می‌شود؛ درحالی‌که «سوماتیک جنس» عکس‌العملی از تفاوت ساختاری در ارگان‌های درونی

هر جنس است. در نهایت، فیزیولوژی جنس عکس‌العملی از عوامل محیطی در هر یک از خصوصیات تشکیل‌دهندهٔ آن‌هاست.

جدول تعداد کروموزم‌های غیرطبیعی در انسان

| وضع پزشکی | تعداد کروموزوم اتوزوم | کروموزوم جنسی | تعداد کل کروموزوم |
|---|---|---|---|
| نر طبیعی | ۴۶ | XY | ۴۴ |
| مادهٔ طبیعی | ۴۶ | XX | ۴۴ |
| سندروم تونر | ۴۵ | X | ۴۴ |
| سندرم کلاین فلتر | ۴۷ | XXY | ۴۴ |
| سوپر ماده | ۴۷ | XXX | ۴۴ |
| مونگولیسم (ماده) | ۴۷ | XX | ۴۵ |
| مونگولیسم (نر) | ۴۷ | XY | ۴۵ |

از دیگر عوامل تعیین‌کنندهٔ فنوتیپ و ژنوتیپ جنین وقوع یک تغییر دوطرفه در جنس نروماده است که منجر به تکامل مجاری ولف و مولر می‌شود. در صورت نبود آنتی‌ژن تمایز جنس ماده گنادهای تمایزنیافتهٔ اولیه به تخمدان و مجاری ولف تبدیل می‌گردد. بنابراین، تمایز و تکامل جنس ماده نیازی به تحریکات هورمونی تخمدان‌ها یا بیضه‌ها ندارد. در حضور آنتی‌ژن H-Y، گنادهای اولیه به بیضه‌ها تمایز می‌یابند. با ظهور بیضه‌ها (در هفتهٔ ۷ از زندگی جنینی) دو هورمون آنتی‌مولر و تستوسترون ترشح می‌گردد. آنتی‌مولر، هورمون مهارکنندهٔ مجرای مولر است. تولید گنادهای جنسی در جنس نر- بیضه‌ها- به‌حضور آنتی‌ژن H-Y بستگی دارد که یک پروتئین سطحی است و توسط ژنی در کروموزوم Y کد می‌شود. شکل مراحل تعیین جنسیت در انسان را از گناد اولیه تا تبدیل آن به بیضه یا تخمدان نشان می‌دهد.

این مطالعات منتهی به این پیشنهاد شد که برای ایجاد نواحی داخلی سیستم تولیدمثل نر احتیاج زیادی به هورمون‌های مشتق از دو بیضه وجود دارد (تستوسترون و یک فاکتور به‌عنوان هورمون آنتی‌مولری). مطالعات نشان داده که این ترکیبات مانع توانایی بیضه در القای تمایز لوله‌های ولف می‌گردد اما مانع توانایی بیضه‌ها در القای تمایز مجرای آنتی‌مولر نمی‌شود.

هورمون‌های آنتی‌مولر را سلول‌های سرتولی از بیضه‌های جنین تولید می‌کنند که عمل بیولوژیکی آن‌ها القای جفت مجاری مولر است که مانع رشد لوله‌های فالوپ و رحم می‌شود. این هورمون پروتئینی دو زیرواحد دارد و هر زیرواحد دارای وزن مولکولی حدود ۷۲۰۰۰ است.

سلول‌های لیدیگ در بیضه‌ها محل اصلی تولید تستوسترون است. سپس، تستوسترون در سلول‌های هدف، با آنزیم ۳-Δ- کتواتروئید ۵- α- اکسیدو ردوکتاز به دی‌هیدروتستوسترون به‌وجود می‌آید. عمل هورمون‌های استروئیدی باعث تمایز ولف به اپیدیدیم، وزیکول‌های منی‌ساز می‌گردد. جالب توجه اینکه ژن پروتئین اتصالی آندروژنی سیتوپلاسمیک که در همهٔ بافت‌های وابسته به آندروژن دیده شده روی کروموزوم‌های X حضور دارد.

## ۹.۶ زیست‌سلولی و اعمال مولکولی

### ۱.۹.۶ حاملگی

***الف) انتقال هورمون‌ها از طریق جفت***

جفت مادر تمامی مواد غذایی، الکترولیت‌ها، آب، ویتامین‌ها، و عملکردهای گرمازا و تنفس، و دفع لازم برای رشد جنین را فراهم می‌کند. از آنجا که ارتباط مستقیمی بین جفت مادر و جفت جنین وجود ندارد، انتقال هورمون‌ها طی مسیر مستقیم صورت نمی‌گیرد. مشخص شده است جفت، نسبت به همهٔ پلی‌پپتیدها و هورمون‌های تیروئیدی غیرقابل نفوذ است. بنابراین، هورمون‌های استروئیدی و اپی‌نفرین کاتکولامین‌ها و نوراپی‌نفرین از میان جفت انتقال می‌یابند.

همان‌طور که در شکل و می‌بینید، جنین و مادر و جفت به‌صورت هماهنگ و با هم عمل می‌کنند تا برای حفظ حاملگی مقدار مورد نیاز پروژسترون و استروژن را تولید کنند و به جفت مادر انتقال دهند. احتمالاً انتقال هورمون‌های استروئیدی جدید طی فرایند انتشار ساده اتفاق می‌افتد.

***ب) شناسایی هورمون‌های درون‌ریز جنینی***

به نظر می‌رسد علاوه بر هورمون‌های جفت، فاکتورهای بافتی توارثی و دیگر عوامل ژنتیکی نیز در کنترل رشد جنین مؤثرند. عملکردهای متابولیسم جنینی تحت تأثیر هورمون‌های هیپوفیز جنین و هورمون‌های جفت است. جدول به‌طور خلاصه عملکرد هورمون‌های درون‌ریز را در جنین بیان می‌کند.

## ۲.۹.۶ سینه‌ها و هورمون لاکتین

***الف) تنظیم هورمونی رشد سینه***

مطالعات گسترده‌ای دربارهٔ کنترل‌کنندگی هورمون‌ها در رشد و عملکرد سینه‌ها انجام شده‌است. سه هورمون انسولین، کورتیزول، و پرولاکتین هورمون‌های اصلی مورد نیاز برای بلوغ غدد پستانی‌اند. شکل نقش پرولاکتین را در رشد و تکامل سلول‌های ترشح‌کنندهٔ غدد پستانی نشان می‌دهد. دو مرحلهٔ مجزا در فرایند شیرسازی وجود دارد: مرحلهٔ تکثیر[1]، و مرحلهٔ تمایز.

در مرحلهٔ تکثیر، سلول‌های بنیادی به پیش‌سازها یا سایر انواع سلول تقسیم می‌شوند. این مرحله به‌وسیلهٔ انسولین، فاکتورهای رشد اپیدرمی (EGF)، و هورمون رشد تنظیم می‌گردد، که همهٔ این‌ها محرک عمل میتوژنی‌اند.

پرولاکتین (PRL) ممکن است سلول‌های بنیادی را به عمل انسولین حساس کند و ممکن است خودش مانند میتوژن عمل کند. پرولاکتین همچنین ایجاد گیرنده‌های خود را در غشای سلول افزایش می‌دهد و ممکن است میزان پروتئین اتصالی AMP حلقوی در سیتوزول را افزایش دهد.

هورمون تیروئید، میزان PRL در استرس غدد پستان را کنترل می‌کند. TSH و PRL هر دو را TRH کنترل می‌کند که طی بازخورد منفی هورمون‌های تیروئید کنترل می‌شوند. افزایش سطح هورمون‌های تیروئید کوچک‌ترین علامت برای آزادشدن هر دو

---

1. proliferation

هورمون TSH و PRL است. در مرحلهٔ تمایزیابی هورمون‌های زیادی نقش دارند. گلوکوکورتیکوئیدها (هیدروکورتیزون = کورتیزول) اهمیت دارند و به‌نظر می‌رسد نقش مهمی را در این مراحل دارا باشند. پرولاکتین و انسولین نقش حیاتی دارند. سلول ترشحی در نبود پرولاکتین ممکن است وجود داشته باشد (در کشت بافت اندام) و نمی‌تواند در تشکیل و تولید شیر شرکت کند. ظاهراً mRNA مربوط به پروتئین‌های شیر تحت کنترل PRL است اما احتمالاً کورتیزول هم چنین نقشی دارد.

شاید کورتیزول برای افزایش سطح mRNA پروتئین شیر در کنار گلوکوکورتیکوئیدها مؤثر باشد. در این حالت تا سطح قابل توجهی اثر پروژسترون در طول بارداری را افزایش می‌دهد و تولید شیر را مهار می‌کند. از آنجا که پروژسترون رقابت‌کننده با گلوکوکورتیکوئیدهاست، در سطح گیرنده مقدار زیاد پروژسترون در حاملگی ممکن است در رقابت با کورتیزول باشد و گیرندهٔ گلوکوکورتیکوئید را اشغال کند. فقط در انتهای بارداری هنگامی‌که میزان پروژسترون کاهش می‌یابد، اثر کورتیزول ظاهر و به گیرندهٔ گلوکوکورتیکوئید متصل می‌شود و اثر القای پرولاکتین در mRNA پروتئین شیر را پدید می‌آورد. شکل به‌طور شماتیک، تنظیم ترشحات پرولاکتین از هیپوفیز و خلاصه‌ای از عملکردهای بیولوژیک آن را بیان می‌کند.

### *ب) ارتباطات هورمونی در شیردهی*

۱. **تأثیر بر پروتئین‌های شیر**. ارگان هدف برای شیردهی در جنس ماده، غدد پستان است. شکل سازوکار عمل پرولاکتین و عمل بیولوژیکی آن را در تحریک سنتز شیر نشان می‌دهد. استدلال کلی این است که PRL گیرنده‌های غشایی دارد، ولی هنوز ثابت نشده که PRL، آنزیم آدنیلات سیکلاز را فعال می‌کند. بعد از اتصال PRL به گیرندهٔ اختصاصی خود روی غشا فعال‌سازی هسته‌ای اتفاق می‌افتد و مقدار m-RNA سازندهٔ پروتئین‌های شیر (کازئین، α– لاکتالبومین، β– لاکتالبومین) افزایش می‌یابد.

۲. **تأثیر مکیدن بر ترشح پرولاکتین**. تنظیم آزادسازی پرولاکتین و اعمال بعدی آن در شکل نشان داده شده است. در حالت عادی در جنس نروماده غلظت سرمی PRL در حدود ۱۰–۵ نانوگرم در میلی‌لیتر یا ۰٫۲ – ۰٫۴ مولار است.

در این غلظت از پرولاکتین، حدود نیمی از گیرنده‌های PRL در بافت پستان اشباع شده‌اند. در فرایند شیردهی، یک سیگنال غالب و بااهمیت مکیدن است که در مدتی بسیار کوتاه (در حدود یک میلی‌ثانیه) پیامی به مغز می‌فرستد و باعث آزادشدن PRF(TRH) می‌شود که نهایتاً بر آزادشدن PRL از پستان‌ها عمل می‌کند. همچنین، ممکن است باعث رهاشدن سروتونین نورون‌ها، همچنین تحریک β اندروفین نورون‌ها شود که PRL آزاد می‌شود.

شکل بیانگر کنترل نور و کنترل نوروندوکراین مکیدن و شیردهی است. چند دقیقهٔ اول مکیدن PRL را برای ترشح در خون آماده می‌کند. این مرحله مرحلهٔ تخلیهٔ هیپوفیزی است. مقدار آماده‌شده بستگی به مرحلهٔ غیرمکیدن دارد. سپس، PRL به‌صورت مرحله به مرحله ترشح می‌شود و این عمل تا تخلیهٔ کامل ذخیرهٔ PRL ادامه می‌یابد.

داروی ۲- پرومو α- ارگوکرپتین (بروموکرپتین) مهارکننده تجویز می‌شود و کاهش سنتز PRL و افزایش تجزیهٔ PRL را به دنبال دارد. در نتیجه دارو باعث قطع تولید شیر می‌شود. اگر دارو به مقدار زیاد استفاده شود، باعث آماس غدد پستان می‌شود و آلودگی غدد پستان به‌علت گرفتگی شیر روی می‌دهد.

# فصل ۷
# هورمون‌های کلیوی

## ۱.۷ مقدمه

کلیه با اینکه اندامی درون‌ریز است، برای حفظ ثبات ترکیبات سیال خارج سلولی و تصفیهٔ پس‌مانده‌های نیتروژنی نقش توزیع‌کننده را در حفاظت از زندگی ارگانیسم‌های عالی‌تر بازی می‌کند. در کلیه رنین و هورمون‌های زیر ترشح می‌شود:

۱. اریتروپوئیتین، که هورمون پپتیدی خاصی در فرایند اریتروپویسیز[1] یا تشکیل گلبول قرمز خون توسط مغز استخوان است.
۲. ۱،۲۵– دی هیدروکسی ویتامین $D_3$، فرم فعال هورمونی ویتامین D که برای هموستاز کلسیم ضروری است.
۳. کالیکرئین‌ها، یک گروه از سرین‌پروتئازها که برای تولید برادی‌کینین، نقش وازودیلاتور را روی پروتئین‌های خون دارند.

رنین آنزیمی با فعالیت پروتئولیتیکی است که بر پروتئین پلاسما، $\alpha_2$– گلوبولین عمل می‌کند تا آنژیوتنسین‌های هورمونی را تولید کند. این هورمون‌ها در بخش قشری آدرنال بیوسنتز و ترشح مینرالوکورتیکوئید آلدسترون را تحریک می‌کنند. به‌علاوه، کلیه ارگان هدف درون‌ریز تعدادی از هورمون‌هاست (جدول ). درون‌ریز بودن کلیه آن را غدهٔ ترشحی درون‌ریز و اندام هدف درون‌ریز معرفی می‌کند.

---

1. erythropoiesis

یکی از اعمال فیزیولوژیکی کلیه را پیترز در سال ۱۸۳۵ چنین بیان کرده است: «به نظر می‌رسد کلیه‌ها آخرین محافظ‌های ساختمان محیط داخلی باشند.» با توجه به این مطلب، واضح است که کلیه موقعیتی خاص را در شبکهٔ فیزیولوژیکی ارگانیسم‌های زنده داراست، اندام نهایی کنترل و حفظ آب بدن است، و تنظیم تمامی ترکیبات الکترولیتی بدن، همین‌طور بسیاری از مولکول‌های آلی کوچک را برعهده دارد. علاوه‌بر این، کلیه در تأمین تعادل در غلظت اسید- باز نقش فیزیولوژیکی مهمی ایفا می‌کند. بنابراین، شاید تعجب‌آور نباشد اگر ببینیم کلیه محل تولید هورمون و محل عملکرد هورمون است. به نظر می‌رسد تشکیلات آناتومیکی عالی کلیه مزایای خاصی را در تنظیم نهایی تولید هورمون‌های کلیدی ارگانیسم داراست، همان‌طور که در تنظیم پاسخ‌های بیولوژیکی به هورمون‌های مختلف و مؤثر بر هموستاز الکترولیت‌های کلیدی بدن نقش دارد.

**جدول** هورمون‌هایی که در کلیه تولید می‌شوند یا فعالیت‌های مهمی را برعهده دارند.

| هورمون‌هایی که در کلیه تولید می‌شوند | اندام‌های هدف اصلی | عملکرد |
|---|---|---|
| اریتروپوئیتین | تحریک تشکیل گلبول قرمز | مغز استخوان، روده، استخوان، کلیه |
| ۱، ۲۵- دی هیدروکسی ویتامین $D_3$ | حفظ هموستاز کلسیم | |
| رنین (یک آنزیم) | خون برای تولید واسط در تولید آنژیوتنسین‌های هورمونی | واسط تولید آلدوسترون (توسط آدرنال قشری) |
| پریکالیکرئین | $\alpha_2$- گلوبولین‌های پروتئین سرم | تولید کینین‌ها (مانند برادی‌کینین) که وازودیلاتورهای بسیار قوی‌اند |
| پروستاگلاندین‌ها | کلیه | دستگاه‌های گلومرال به هم چسبیده |

**هورمون‌های عمل‌کننده بر کلیه**
آلدوسترون
فاکتور ناتریوتیک آتریال (آتریوپپتید)
۱، ۲۵- دی هیدروکسی ویتامین $D_3$
وازوپرسین
پروستاگلاندین‌ها
کورتیزول
انسولین
گلوکاگون
تیروکسین
کاتکولامین‌ها (اپی‌نفرین، نوراپی‌نفرین)

## ۲.۷ فرایندهای فیزیولوژیکی

کلیه ارگان اصلی مسئول هموستاز طیف وسیعی از الکترولیت‌ها همچنین مسئول حفظ آب بدن است. کلیه به‌طور مرتب فعالیت‌های هموستاتیک خود را با تصفیهٔ گلومرولی انتخابی (با واسطهٔ فشار خون بالا در گلومرول)، ترشح و دفع لوله‌ای، و بازجذب لوله‌ای انجام می‌دهد؛ این‌ها همه فرایندهایی‌اند که کلاً غلظت محصولات نهایی متابولیک، فشار اسمزی، ترکیب یونی، و حجم محیط داخلی را تنظیم می‌کنند.

شکل شماتیکی از نفرون کلیوی است که محل بازجذب مواد یونی مختلف را مشخص می‌کند. اساس دستیابی به هموستاز، فرایند انتشار در خلاف جهت جریان است. انتشار در خلاف جهت جریان نتیجهٔ تشکیلات آناتومیکی نفرون است و با فرایندهای انتشار تسهیل‌شده، بازجذب لوله‌ای، و ترشح لوله‌ای حمایت می‌شود. دو فرایند آخر از سازوکارهای انتقال فعال وابسته به انرژی استفاده می‌کنند. هدف نهایی این فعالیت‌ها تشکیل ادرار باقیمانده از پس‌مانده‌های بدن است (ترکیبات نیتروژن‌دار، هم به صورت یونی و هم آلی). به‌هرحال، در فرایند تشکیل ادرار از تصفیهٔ گلومرولی، لوله بسیاری از مواد غذایی ضروری و الکترولیت‌ها را به خون برمی‌گرداند. مقایسهٔ بین غلظت‌های مواد تشکیل‌دهندهٔ ادرار در خارج سلول در مقابل غلظت آن‌ها در ادرار در جدول آورده شده‌است.

## ۳.۷ هموستاز سیالات، الکترولیت‌ها، و فشار خون

حفظ هموستاز نمک، فشار خون، و حجم گردشی نیاز به فعالیت‌های درونی سیستم رنین– آنژیوتنسین– آلدوسترون، سیستم عصبی آدرنرژیک، وازوپرسین، و فاکتور ناتریورتیک آتریال (ANF) دارد، که مشهور به آتریوپپتین است. این سیستم‌های هورمونی، در آثار بیولوژیکی مهم کلیه نقش دارند.

حجم مایع خارج سلولی (ECF)[1] تحت تأثیر غلظت سدیم در مایع خارج سلولی است. غلظت سدیم ECF با اندازه‌گیری میزان ترشح سدیم در ادرار مشخص می‌شود. به‌طور کلی، هورمون استروئیدی آلدوسترون و سرعت تصفیهٔ گلومرولار از فاکتورهای مؤثر بر دفع سدیم‌اند.

تصفیهٔ گلومرولی کلیه را به‌طور قابل ملاحظه‌ای اعمال آتریوپپتین افزایش می‌دهند. بنابراین، دفع سدیم خون افزایش می‌یابد. آتریوپپتین بر ماهیچه‌های صاف موجود در سرخرگ بزرگ و بستر عروقی و برقراری آرامش تأثیر دارد و فشار خون را کاهش می‌دهد. آلدوسترون سبب تحریک مستقیم جذب سدیم به‌وسیلهٔ لوله‌های کلیوی می‌شود که افزایش حجم مایع خارج سلولی را به دنبال دارد. بنابراین، در سیستم رنین– آنژیوتنسین سرعت ترشح آلدوسترون در بخش قشری آدرنال را حجم مایع خارج سلولی تنظیم می‌کند.

آدرنالکتومی دوطرفه[2] کشنده است. این مشکل به‌علت عدم حضور آلدوسترون است که باعث می‌شود کمبود سدیم در ادرار افزایش یابد و با حفظ پتاسیم در مایع خارج سلولی، آب از ترکیبات داخل و خارج سلول دفع شود. اگر این فرایند ادامه یابد، حتماً مرگ را به دنبال خواهد داشت. شکل نقش سیستم رنین – آنژیوتنسین را در سنتز و ترشح آلدوسترون توسط بخش قشری غدهٔ آدرنال و عملکردهای برگشتی استروئید بعد از کلیه در تحریک بازجذب سدیم و تأثیر آن بر افزایش فشار خون را به‌طور خلاصه بیان می‌کند. عنصر کلیدی این سیستم آنزیمی، رنین است که در پاسخ به کاهش

---

1. Extra Cellular Fluid
2. bilateral adrenalectomy

حجم درون‌عروقی مشخص‌شده با گیرنده‌های فشار[1] که در سرخرگ راست قلب و بزرگ سیاهرگ نزدیک قلب قرارگرفته ترشح می‌شود. گیرنده‌های فشار محرک‌هایی را به مغز می‌فرستند که با تحریکات دریافتی از گیرنده‌های فشار اسمزی[2] واقع در هیپوتالاموس کامل می‌شود. این تحریکات باعث فرستاده‌شدن سیگنال‌های عصبی به هیپوفیز پشتی می‌شوند، که به ترشح وازوپرسین می‌انجامد. رنین را کلیه ترشح می‌کند.

رنین بر $\alpha_2$– گلوبولین پلاسما عمل می‌کند که سرانجام باعث تولید هورمون اُکتاپپتید آنژیوتنسین II می‌شود. آنژیوتنسین II فاکتور تحریک‌کنندهٔ منطقهٔ گلومرولوزا از آدرنال قشری است که سنتز و ترشح آلدوسترون را تحریک می‌کند. آلدوسترون بعد از انتقال سیستمیک به کلیه، در جهت القای تولید پروتئین‌ها آنزیم‌های ضروری را فراهم می‌آورد تا بر بازجذب سدیم از لوله‌های کلیه اثربگذارد.

## ۴.۷ بیوشیمی و فیزیولوژی

### ۱.۴.۷ رنین

رنین گلیکوپروتئین همراه با آنزیم با وزن مولکولی ۴۲۰۰۰ است. رنین ممکن است هم از کلیه و هم غدد تحتانی بزاق ترشح شود. رنین به‌صورت پیش‌ساز با ۴۰۶ آمینواسید ساخته می‌شود. رنین آنزیمی متعلق به گروه آسپاریل پروتئیناز است. رنین انسانی توالی آمینو اسیدی یکسان با رنین غدهٔ تحتانی بزاقی موش را نشان می‌دهد. باقیماندهٔ آسپاریل در موقعیت ۳۸ و ۲۲۶ از نظر کاتالیتیکی به‌نظر مهم است. مطالعات کریستالوگرافی با اشعهٔ ایکس پروتئینازهای زمانی آسپاریلی نشان داد که مولکول دولوبی است همراه با دو دومین مساوی جدا و یک شکاف طولانی که جایگاه اتصال سوبسترا عمل می‌کند. دو باقیماندهٔ آسپاریلی که از نظر کاتالیتیکی مهم‌اند در مرکز این شکاف قرارگرفته‌اند.

[DU] Comment [۱]: ؟

1. baroreceptor
2. osmoreceptor

### ۲.۴.۷ آنژیوتنسین I و II

سوبسترای طبیعی رنین، پروتئین پلاسما، $\alpha_2$– کلویین است که آنژیوتنسین نامیده می‌شود. آنژیوتنسین تک‌گلیکوپروتئین با وزن ۵۷۰۰۰ است که با جریان خون در کبد سنتز و ترشح می‌شود. بیوسنتز آن با گلوکوکورتیکوئیدها، استروژن‌ها، و بعضی داروهای ضدبارداری افزایش می‌یابد. در جریان خون رنین پیوند Leu - Leu (لوسین–لوسین) آنژیوتنسین را هیدرولیز می‌کند و باقیمانده ۱۰ و ۱۱ و نتیجهٔ آن دکاپپتید آنژیوتنسین I است. این پپتید فعالیت محدود بیولوژیکی دارد. آنژیوتنسین I با آنزیم تبدیل‌کننده به دی‌پپتید–۱– کربوکسی پپتیداز تبدیل می‌شود. دی‌پپتید His – Leu حذف و در هورمون اُکاپپتید آنژیوتنسین II تولید می‌شود.

آنزیم تبدیل‌کنندهٔ آنژیوتنسین یک پروتئین همراه با روی (Zn) است. مهم‌ترین اعمال آن عبارت‌اند از:

۱. تبدیل آنژیوتنسین I به II

۲. غیرفعال‌کردن برادی‌کینین.

جایگاه اصلی تبدیل آنژیوتنسین I به II اپی‌تلیوم دیوارهٔ رگ ریه است. مهارکنندهٔ مؤثر این آنزیم داروی کاپتوپریل یا ۱–۲– پرولین است. این آنزیم را به دلیل تأثیری که بر برادی‌کینین دارد کینیناز II نیز می‌نامند. آنژیوتنسین III غیرپپتیدی است که با عمل N ترمینال پپتیداز بر آنژیوتنسین I به‌دست می‌آید. تمام اعمال بیولوژیکی آنژیوتنسین‌ها از طریق اتصال با تمایل شدید به گیرنده‌های غشایی است. عمل آنژیوتنسین II بر بخش قشری آدرنال تحریک ترشح آلدوسترون را به دنبال دارد. علاوه‌بر این، آنژیوتنسین II را اکنون عامل قوی افزایندهٔ فشارخون می‌شناسند. تمام ترکیبات سیستم رنین– آنژیوتنسین برای تولید آنژیوتنسین II ضروری‌اند. این ترکیب در مغز نیز دیده می‌شود.

### ۳.۴.۷ عمل آلدوسترون بر لوله‌های کلیوی در بازجذب سدیم

مینرالوکورتیکوئید فعال از نظر بیولوژیکی آلدسترون، کورتیزول و در شرایط محدودتر دی‌اکسی کورتیکوسترون است. مینرالوکورتیکوئید در بالانس یون به‌خصوص در کلیه نقش دارد، اما در غدهٔ بزاقی، روده، و غدد عروقی نیز فعال است.

در کلیه عمل مینرالوکورتیکوئیدها افزایش بازجذب لوله‌ای سدیم همراه با ترشح

سدیم و هیدروژن (به‌صورت آمونیوم) است. فقط سدیم‌های فیلترشده بازجذب می‌شوند و این عمل در بالانس الکترولیتی بسیار مهم است. بعد از ترشح آلدوسترون از غدهٔ آدرنال و ورود آن به خون، وارد کلیه شده و در آنجا متراکم می‌شود. به‌دلیل وجود گیرنده‌های سیتوپلاسمی آلدسترون، در ورود به سلول، هورمون به گیرنده‌های سیال با تمایل زیاد متصل می‌شود. با واکنشی شبیه به کورتیزول در کبد، کمپلکس گیرندهٔ آلدوسترون فعال شده و به هسته منتقل می‌شود که نسخه‌برداری mRNA معینی را تحریک می‌کند و یک یا چند آنزیم خاص سنتز می‌شود. در نتیجهٔ این واکنش‌ها، پروتئین x ممکن است یک یا چند از سه آنزیم ممکن باشد (شکل ).

طبق شکل مرحلهٔ ۵A این است که میزان یون سدیم آنزیم افزایش یابد. در نتیجهٔ این افزایش تعداد اتم‌های $Na^+$ وارد موکوس سلول می‌شود. امکان دیگر افزایش در تعداد مولکول‌های $Na^+$ و $K^+$ - ATPase است که باعث پمپ‌شدن $Na^+$ از سیتوپلاسم سلول به لوله‌های جانبی سلول می‌شود (مرحلهٔ ۵B). در نتیجه یون $Na^+$ از سلول حذف و به خون وارد می‌شود. امکان سوم (مرحلهٔ ۵C)، افزایش مقدار سیترات سینتاز میتوکندری است. این آنزیم سنتز سیترات از اگزالواستات و استیل‌کوآ را باعث می‌شود. نتیجهٔ افزایش این آنزیم، افزایش میزان سنتز سیترات است که پس از عبور از راه اکسیداتیو میتوکندری، افزایش میزان ATP را به همراه دارد.

### ۴.۴.۷ فاکتور ناتریورتیک (ANF)

مطالعات نشان داده کاردیوسایت رگ‌های ماهیچه‌های قلب شامل یک گرانول متراکم الکترونی است، که شبیه گرانول‌های دیده شده در سلول‌های تولیدکنندهٔ هورمون پپتیدی است. مطالعات نشان داده تغییرات غذایی در سدیم و آب باعث تغییر میوسیت در آرتری موش می‌شود، لذا می‌توان نتیجه گرفت که بین الکترولیت‌ها و بالانس مایع ارتباط وجود دارد. این امر باعث می‌شود نهایتاً هورمون پپتیدی جدیدی به نام فاکتور

ناتریورتیک (ANF)[1] یا آتریوپپتین جداسازی و مشخص شود. ژل کدکنندهٔ ANF یک پیش‌ساز پیش هورمونی با ۱۵۲ آمینواسید است. حذف ۲۴ آمینواسید یک پیش‌هورمون ۱۲۶ آمینواسیدی ایجاد می‌کند، که در گرانول‌های هسته‌ای میوسیست آرتری می‌شود. شکل اصلی ANF که در خون آزاد می‌شود وزن مولکولی کم و انتهای کربوکسیلی ۳۱ اسیدآمینه‌ای دارد. این شکست در باقیماندهٔ آرژینین، آدژینین در موقعیت ۱۰۱ و ۱۰۲ است. ANF فعال از نظر بیولوژیکی بین باقیماندهٔ سینستین در موقعیت‌ها ۱۲۹ و ۱۴۵ پیوند دی‌سولفیدی دارد.

ترشح ANF در شرایط زیر تحریک می‌شود:

۱. منبسط‌شدن دهلیزها به‌علت افزایش حجم
۲. عوامل تنگ‌کنندهٔ عروق که نتیجهٔ آن افزایش فشارخون است
۳. رژیم پرنمک، یا
۴. ضربان تند دهلیزی.

بیشترین اثر کلیوی ANF، افزایش میزان فیلتر اسیدی گلومری است که بدون افزایش جریان خون کلیوی پدیدمی‌آید. نتیجهٔ آن افزایش حجم ادرار است. همچنین، ANF ترشح رنین کلیوی را کم می‌کند که نتیجهٔ آن کاهش اسیدی آلدوسترون در لوله‌های کلیوی است. این عمل کاهش بازجذب سدیم را به همراه دارد. دومین اثر مهم بیولوژیکی ANF، شل‌شدن لوله‌های کلیوی و رگ‌های بزرگ و هر سیستم لوله‌ای است. این حالت همراه با افزایش گوانوزنین نوکلئوئید منوفسفات حلقوی (cGmp) ماهیچه‌های صاف لوله‌ای[2] است.

### ۵.۴.۷ بالانس آب

گیرنده‌های فشار اسمزی در هیپوتالاموس قرار دارند و توانایی حس غلظت محلول‌ها

---

1. artrial natriuretic factor
2. vascular

به‌خصوص یون سدیم را دارند. این امر باعث ترشح وازوپرسین می‌شود. در همین زمان مرکز تشنگی در هیپوتالاموس، که بسیار نزدیک به گیرنده‌های فشار اسمزی است، تحریک می‌شود که تمایل به نوشیدن آب پدیدمی‌آید. پیام اصلی غلظت زیاد $Na^+$ کمی اثر منفی بر سیگنال مثبت برای تولید آلدسترون است که در نتیجه از بازجذب سدیم در کلیه جلوگیری می‌کند. شواهد جدید سیستم دومی را نشان می‌دهند که در آن تولید آنژیوتنسین II دخالت دارد و باعث افزایش AMP حلقوی می‌شود و نهایتاً وازوپرسین ترشح می‌شود. همچنین، هورمون پلی‌پپتیدی دیگری به نام نروتنسین در هیپوتالاموس دیده شده که عامل کاهش فشارخون است. رقیق‌بودن مایعات بدن سبب فعال‌شدن گیرنده‌های فشار اسمزی، مرکز تشنگی، و به‌طور غیرمؤثر سازوکار تولید آلدوسترون می‌شود. پاسخ این سیستم، کاهش سطح $Na^+$است.

**شکل** شماتیکی از نفرون کلیه که فرایند جریان تبادلات را نشان می‌دهد. شماره‌ها گرادیان غلظت در اسمولاریته را که نتیجهٔ توالی از انتشار ساده و انتقال یا تبادل است مشخص می‌کنند. تصفیه به این صورت است که آنچه وارد حلقهٔ هنله می‌شود بعداً با انتشار آب به درون hypotome interstitiumغلیظ می‌شود. در بالا رفتن limb از حلقهٔ هنله، $Na^+$ انتقال فعال می‌یابد. خارج از تصفیه (بنابراین رقیق می‌شود) در داخل interestitium ، جایی‌که غلیظ می‌شود، اسمولاریته سیالات interstitial همان‌طور که پاپیلا نزدیک می‌شود، از ۳۰۰ تا ۱۱۰۰ mOsm/kg $H_2$ افزایش می‌یابد. سپس همان‌طور که لوله دور به عقب گلومرول برمی‌گردد، اضافه‌کردن Na در تبادل با یون‌های H یا K باز جذب می‌شود. آب بازجذب شده در لوله‌های دور و مجرا جمع می‌شود. همچنین مشخص شده‌است که محل‌هایی از بازجذب سازنده‌های مختلف آلدوسترون و هورمون‌های آنتی‌دیورتیک بیشتر مجرای دریافتی است.

Comment [DU۲]: معادل

Comment [DU۳]: معادل

Comment [DU۴]: ارتباطي با جملة قبل ندارد

## ۶.۴.۷ نیتروکالیکرین‌ها و کینین‌ها

کالیکرین‌ها گروهی از سرین پروتئازهایند که بر $\alpha_2$– گلوبین پلاسما اثر دارند. کینینوژن‌ها باعث آزادشدن کینین‌ها می‌شوند، مانند برادی‌کینین. برادی‌کینین گشادکنندهٔ عروقی قوی است. ارتباطی بین عمل سیستم کالیکرین– کنین و پروستاگلاندین با سیستم رنین– آنژیوتنسین وجود دارد که اثر آن تأثیر در فشار عروق و جریان خون کلیوی است.

دو دسته از کالیکرین‌ها شناسایی شده‌اند:

۱. آن‌هایی که در ارگان‌ها خصوصاً کلیه، غدد بزاقی، و پانکراس حضور دارند.

۲. کالیکرین‌هایی که در پلاسما وجود دارند.

وزن مولکولی کالیکرین‌های پلاسمایی ۱۰۷۰۰۰ است، درحالی‌که کالیکرین‌های غده‌ای کوچک‌ترند و وزن مولکولی ۲۷۰۰۰ – ۴۳۰۰۰ دارند. تمام کالیکرین‌ها سرین پروتئازند. کالیکرین‌های پلاسمایی که به‌طور طبیعی پروآنزیم‌اند پری‌کالیکرین نامیده می‌شوند. یکی از فاکتورهای لخته، فاکتور XII یا فاکتور هاگمن، به کالیکرین فعال تبدیل می‌شود. کالیکرین کلیه با تکنیک‌های ایمنوهیستوشیمی در توبول حلقهٔ انتهایی تعیین موقعیت شده‌اند و اعتقاد بر این است که در افزایش جریان خون کلیه نقش دارند و میانجی تبدیل پرورنین به رنین‌اند. کالیکرین‌ها فعالیت پروتئازهای خود را برای آزادسازی کینین‌های پپتیدی از شکل سوبسترای اولیه می‌گیرند. دو دسته سوبسترای کالیکرینی وجود دارد:

۱. با وزن مولکولی زیاد در پلاسما که نوناپپتید برادی‌کینین را ترشح می‌کنند.
۲. با وزن مولکولی کم که در بافت‌ها دکاپپتیدکالیدین را ترشح می‌کنند.

کالیدین یا لیزیل برادی‌کنین یک لیزین اضافی در انتهای آمین برادی‌کینین دارد.

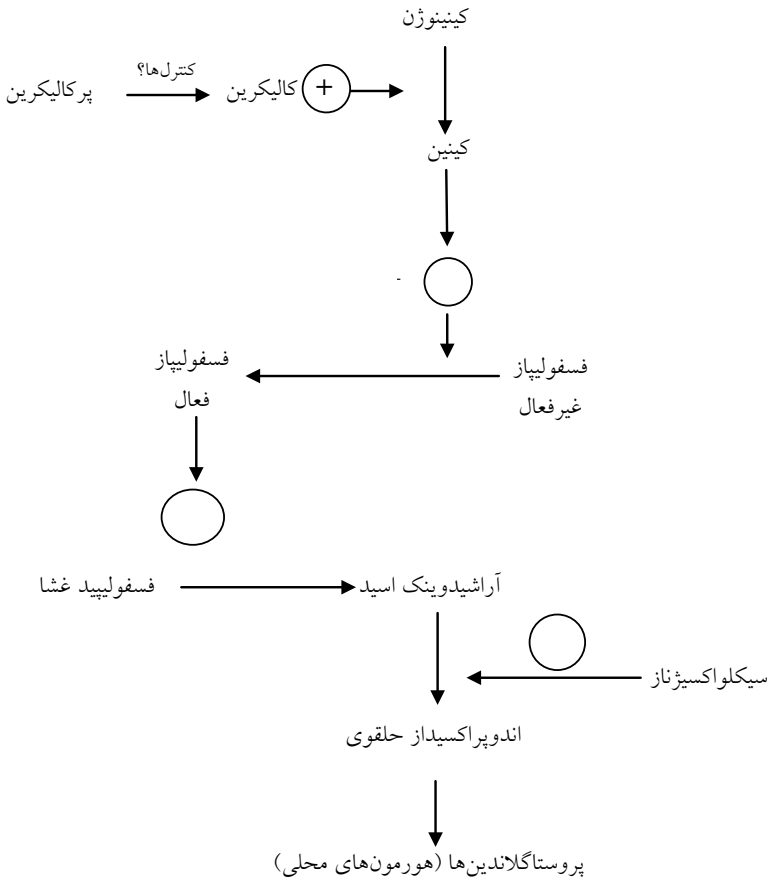
حداقل سه اندرکنش بین سیستم کالیکرین- کینین، سیستم رنین- آنژیوتانسین- آلدسترون، و رنال پروستاگلاندین‌ها وجود دارد:

۱. آنزیم کالیکرین که باعث تبدیل پرورنین به رنین می‌شود.
۲. فعالیت‌های آنزیمی کینیناز II و آنزیم مبدل آنژیوتنسین I که خاصیت پروتئینی یکسانی دارند.
۳. تولید و دفع کلیوی پروستاگلاندین‌ها که تولید کنین‌های کلیه را افزایش می‌دهند، درحالی‌که کالیکرین‌ها از تولید پروستاگلاین‌ها می‌کاهند.

تمام کینین‌ها فعالیت‌های زیستی بسیار شبیه به هم دارند. از محرک‌های بسیار قوی جریان خون کلیه‌ای و فشار خون متوسط‌اند و در افزایش جریان ادرار و دفع سدیم دخیل‌اند. برادی‌کنین از طریق تبدیل فسفولیپاز غیرفعال به فعال، منجر به آزادشدن آراشیدونیک اسید مورد نیاز برای تولید پروستاگلاندین $PGA_2$ از فسفولیپیدهای غشایی می‌گردد.

### ۷.۴.۷ پروستاگلاندین‌ها

فاکتورهایی که منجر به افزایش پروستاگلاندین‌ها در کلیه می‌شوند در شکل توضیح داده شده‌اند.




**شکل** طرح اعمال سیستم کالیکرین ـ کینین در کلیه

علایمی چون ترس یا فعالیت مغزی شدید از طریق سیستم عصبی خودکار موجب افزایش فشار خون می‌شوند. افزایش فعالیت آدرنژریک (آزادشدن نوراپی‌نفرین) باعث تحریک ترشح رنین دستگاه جنب گلومری در دنباله‌های کلیوی می‌شود. بنابراین،

فشار خون بالا می‌رود. سرانجام، بازجذب یون سدیم و افزایش بعدی آن در حجم سیال سیستم گردش منجر به افزایش فشارخون می‌گردد. فشار خون بالا را مدولای کلیه حس می‌کند که باعث افزایش جریان خون می‌شود. عبور جریان خون افزایش‌یافته از مدولای کلیه باعث رویدادی می‌گردد که در شکل به نمایش درآمده است. همچنین، منجر به آزادشدن $PGA_2$ ($PGE_2$ هم می‌تواند آزاد شود) از سلول‌ها می‌گردد. $PGA_2$ در کورتکس کلیه به گردش درمی‌آید و در جهت عکس فشار خون بالایی که بر اثر بازجذب $Na^+$ ایجادشده عمل می‌کند.

$PGA_2$ به‌طور مستقیم یا توسط انتقال‌دهنده با پمپ $Na^+$، $K^+$ - ATPase، $Na^+$ دورتوبولی یا با انتقال‌دهنده در آنزیم تغییر شکل ایجاد می‌کند و تمایلش به ATP یا $Na^+$ به شدت کاهش می‌یابد. (در واکنش آنزیمی افزایشی در $K_m$ $Na^+$ یا $K_m$ ATP انتظار می‌رود.) در نتیجه، بیشتر $Na^+$ از طریق ادرار از دست خواهد رفت. عمل آنتاگونیست‌های $PGA_2$ یا کاهش حجم خون از طریق کاهش مستقیم مقدار بازجذب $Na^+$ توسط سلول‌های ماهیچه‌ای کورتکس کلیه، افزایش فشار خون را تحریک می‌کند. چنانچه [$Na^+$] در خون کم شود، حجم پلاسما افزایش می‌یابد و فشار خون کم می‌شود.

### ۸.۴.۷ اریتروپویتین

کلیه در اصل ارگانی است که مسئول تنظیم تولید اریتروپویتین در پاسخ به تغییرات اکسیژن است. هورمون پروتئینی اریتروپویتین در کلیه تولید می‌شود. با افزایش تعداد اریتروسیت‌ها یا گلبول‌های قرمز خون که هموگلوبین می‌سازند اثر خود را بر تحریک سنتز هموگلوبین اعمال می‌کند. هموگلوبین پروتئینی تترامر با وزن مولکولی ۶۴۰۰۰ $D_a$ است و هر زیرواحد وزن مولکولی ۱۶۰۰۰ $D_a$ یک گروه دارد که به‌طور تعاونی به یکی از مولکول‌های اکسیژن یا دی‌اکسید کربن باند می‌شود. هموگلوبین سنتزشده در اریتروسیت و در نتیجه غلظت حامل‌های اکسیژن در خون بستگی به غلظت اریتروسیت‌ها در خون دارد.

اریتروسیت‌های در گردش همانند بخش عمده‌ای از سلول‌های پیش‌ساز اریتروپویتیک (در مغز استخوان) اریترون دارند. احتمالاً اریترون ارگان پراکنده‌شده‌ای

است که عمل اولیهٔ آن انتقال اکسیژن و دی‌اکسیدکربن، همچنین حفظ pH خون است. اریتروسیت‌های بالغ در پستانداران بدون هسته‌اند و نسبتاً از بقیهٔ ارگانل‌های درون سلولی تهی‌اند. بنابراین، محتوای هموگلوبین اریتروسیت در قبل از بلوغ و از آزادشدن مغز استخوان تعیین می‌شود. خون انسان بالغ طبیعی تقریباً $۲ \times ۱۰^{۱۳}$ اریتروسیت دارد (۳ kg – ۲٫۵) که با سرعت ۲میلیون در ثانیه سنتز می‌شود. اریتروسیت انسان در سیستم گردش خون طول عمر ۱۲۰ روز دارد. بنابراین، تولید مداوم و ترشح اریتروپوییتین برای حفظ میزان کافی هموگلوبین خون لازم است.

## ۵.۷ شیمی و بیوشیمی کلیه

کی. رایسمن در سال ۱۹۵۰ وجود یک فاکتور هورمونی را به اثبات رساند که موجب افزایش تعداد سلول‌های خونی قرمز می‌شود. سپس در سال ۱۹۷۵ ای. گلدوایزر و همکاران متوجه شدند کلیه، منبع اولیهٔ اریتروپوئیتین است. منابع اصلی برای بررسی خصوصیات شیمیایی اریتروپوییتین، پلاسما و ادرار انسان است. ترادف اولیهٔ اسید آمینه‌ای اریتروپوییتین انسان توسط تکنیک‌های ترادفی آمینواسیدی کلاسیک تعیین شده است، درحالی‌که ساختمان پری- پرواریتروپوییتین از آنالیز ساختمانی ژن اریتروپوییتین تعیین شده است. پروتئین بالغ ترشح شده ۱۶۶ باقیماندهٔ اسید آمینه‌ای با وزن مولکولی ۱۸٫۳۹۹ دارد (شکل ).

## ۶.۷ محصول کلیه

تولید اریتروپوییتین در کلیه را مطالعات تجربی تأیید کرده‌اند. کمبود هموگلوبین و آنمی اغلب با کمبود تولید اریتروپوییتین در کلیه در ارتباط است. هنوز با قطعیت مشخص نشده که واحد آناتومیکی کلیه مسئول تولید این هورمون پپتیدی است.

## ۷.۷ روش فعالیت کلیه

محل اصلی فعالیت اریتروپوییتین، اریترون است. غلظت اریتروپوییتین در خون $۱۰^{-۱۰} \times$ ۱۰–۱ مولار است و غلظت آن در پلاسمای افراد آنمی ۵۰ تا ۱۰۰ برابر افزایش می‌یابد که به‌علت هیپوکسی است. اریتروپوییتین برای تمایز و رشد سلول‌های بنیادی ضروری

است (شکل ).

سه گروه کلی سلول‌هایی که مسیری از تولید سلول قرمز را تشکیل می‌دهند عبارت‌اند از سلول‌های بنیادی چندپتانسیلی، جمعیتی از سلول‌های پیش‌ساز اریتروئید–(Committed) و اریترون بالغ. سلول‌های چندپتانسیلی هنگامی که در شرایط آزمایشگاهی رشد می‌کنند به لیمفوئید، مگاکاروسیت و سلول‌های اریتروئید تمایز می‌یابند. بعضی نکات هنوز به وضوح تعریف نشده‌اند. در محیط طبیعی سلول‌های بنیادی به اریتروپویتین پاسخ می‌دهند و به سلول‌های پرونورموبلاست تبدیل می‌شوند. با چهار تقسیم سلولی دیگر (طی ۷۲ ساعت) سلول‌های نرموبلاست بالغ به‌وجود می‌آیند. در این فاصلهٔ زمانی قسمت عمده‌ای از هموگلوبین سنتز می‌شود. هسته‌های اُرتوکروماتیک نرموبلاست پس از گذشت ۱۰ دقیقه از بین می‌روند و رتیکولوسیت تولید می‌گردد. رتیکولوسیت سپس وارد گردش خون عمومی می‌شود و ظرف ۴۸ ساعت به اریتروسیت تبدیل می‌شود. اریتروپویتین مخصوصاً موجب افزایش هموگلوبین یا سنتز گلوبین نمی‌شود، بلکه موجب ازدیاد کلی سلول‌هایی می‌گردد که به‌طور فعال هموگلوبین را می‌سازند.

Comment [DU۵]: ؟

در نتیجه سلول‌های بنیادی تقسیم می‌شوند و به سلول‌های اریتروئید بالغ‌تر تمایز می‌یابند. گزارش‌های به‌دست آمده حاکی از تأثیر اریتروپویتین بر تحریک سنتز RNA است. حداقل سه سازوکار بیوشیمیایی کلی وجود دارد که عملکرد اریتروپویتین بر تمایز سلول و بیان ژن گلوبین را بیان می‌کند. احتمالاً پاسخ سلول‌های بنیادی به علت حضور گیرنده‌های غشایی برای اریتروپویتین است که ممکن است از طریق این مسیرها پاسخ دهند:

۱. افزایش فعالیت بیان ژن گلوبین که به موازات دیگر ژن‌های مشابه است و با تمایز سلول بنیادی به نرموبلاست مرتبط است.
۲. ممکن است اریتروپویتین موجب تغییر نرموبلاست پروتئین مخصوص شود که با کروماتین واکنش می‌دهد تا ترجمهٔ ژن گلوبین صورت پذیرد. این اریتروپویتین واسطهٔ تمایز سلول نرموبلاست با در نظر گرفتن توانایی آن در تولید گلوبین است.
۳. اندرکنش اریتروپویتین با گیرندهٔ غشایی آن بر سلول نرموبلاست فاکتور

سیتوپلاسمی مخصوصی را تولید می‌کند که در ترجمهٔ ژن‌های گلوبین ضروری است.

# فصل ۸

# بیوشیمی، بیوسنتز، و متابولیسم هورمون‌های استرواییدی

## ۱.۸ مقدمه

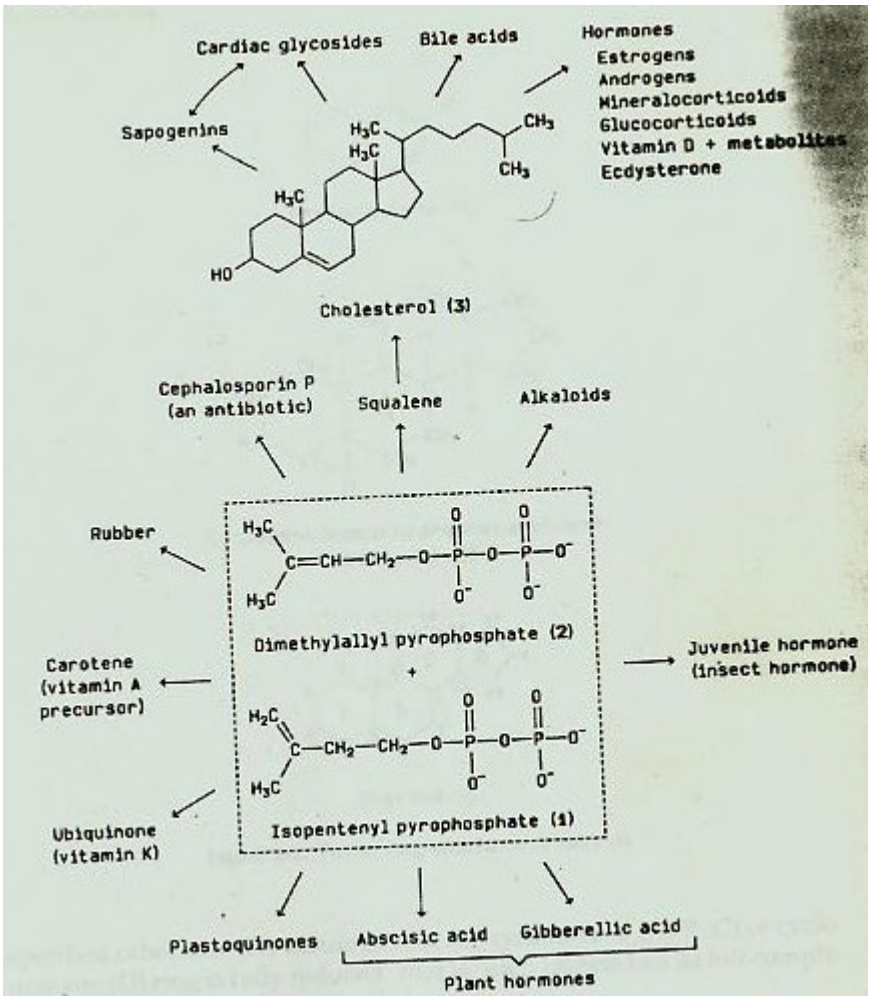
در این فصل شیمی ساختمان و مسیرهای بیوسنتزی به اثبات رسیده یا احتمالی دربارهٔ هورمون‌های استرواییدی اصلی بررسی می‌شود. همهٔ این هورمون‌ها ساختاری پیچیده از حلقه‌های ادغام شده‌اند و با جانشینی گروه‌های عملکردی در بسیاری از نقاط تغییر می‌یابند. به‌علاوه، حضور اتم‌های کربن نامتقارن ایزومری و تغییرات استری را امکان‌پذیر می‌سازند. ابتدا باید اساس ساختمان‌های استرواییدی و ارتباط بین استروتیدها را درک کرد. سپس، در بحث فعالیت‌های ویژهٔ هورمون‌ها وارد شد.

## ۲.۸ نظریه‌های عمومی

استروژن، اولین هورمون استروتیدی، در سال ۱۹۲۹ قبل از ساختار حلقوی هسته‌های استرواییدی شناخته شد. امروزه، بالغ بر ۲۲۵ استروتید طبیعی شناخته شده، جدا شده، و از نظر شیمیایی تعیین هویت شده‌اند. به‌علاوه، تعداد زیادی استروتیدهای دیگر و آنالوگ‌های استرواییدها به‌صورت شیمیایی سنتز شده‌اند. همهٔ استروتیدها متعلق به مواد شیمیایی به نام استروئید یا ترپن‌هایند. دیگر ترکیبات مهم بیولوژیکی شبه‌ترپن‌ها عبارت‌اند از هورمون‌های گیاهی نظیر ژیبرلیک اسید و آبسیزیک اسید، هورمون

حشرات به نام جوونیل هورمون، فارنسول که روغنی گیاهی است، ایزوپرونوتیدهای تولید شده توسط گیاهان مانند کاروتن که پیش‌ساز ویتامین A است، یوبی‌کئینون که آنالوگ ویتامین K است، پلاستوکوئنون‌ها که در فتوسنتز دخالت دارند، و پلاستیک طبیعی.

همهٔ ترپونوتیدها عموماً دو $C_5H_8$ پیش‌ساز ایزوپرون دارند که برای بیوسنتز آن‌ها به‌کار می‌روند. نام این دو ایزوپنتیل پیروفسفات و دی‌متیل آلیل پیروفسفات است.

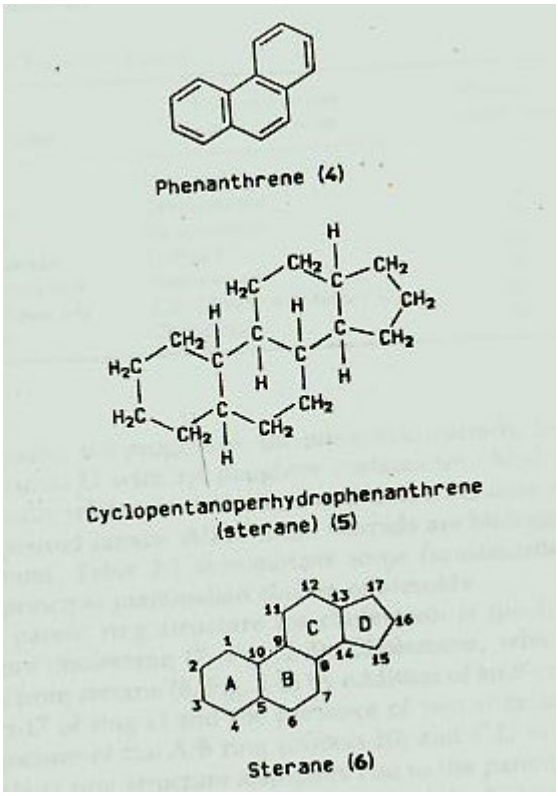



**شکل ۱.۸** ایزوپرنوییدها از ایزوپنتیل پیروفسفات و دی‌متیل آلیل پیرو فسفات مشتق می‌شوند.

## ۳.۸ شیمی استرواییدها

### ۱.۳.۸ ساختمان حلقه‌ای پایه

استرواییدها از یک حلقهٔ فنانترن که به آن یک حلقهٔ پنج ضلعی متصل شده مشتق شده‌اند. چنانچه از هیدروژن اشباع شده باشد، سیکلوپنتانو پرهیدروفنانترن یا ساختمان حلقوی استیران نامیده می‌شوند (ساختار ۶ شکل ۲.۸). همان‌طور که در ساختار ۵ شکل ۲.۸ مشاهده می‌کنید، در حالت عادی ساختارهای استروییدی با تمامی اتم‌های کربن و هیدروژن نوشته نمی‌شوند؛ اغلب به جای آن عددنویسی کوتاه نظیر استران (ساختار ۶ شکل ۲.۸) به‌کار می‌رود. در این فرمول اتم‌های هیدروژن نشان داده نشده‌اند، مگر در حالتی خاص که حلقه‌های سیکلوهگزان (A,B,C) و حلقهٔ سیکلوپنتان D کاملاً احیا شده باشند. در این حالت هر کربن مکمل‌های کامل خود را از پیوندهای کربن و یا هیدروژن دارد. همچنین، در ساختار ۶، سیستم نامگذاری استاندارد برای تمام اتم‌های کربن در چهار حلقه نشان داده شده است. سه حلقهٔ سیکلوهگزان ۶ کربنه به ترتیب A و B و C و حلقه‌های سیکلوهگزان ۵ کربنه حلقهٔ D نام گرفته‌اند.




**شکل ۲.۸** ساختمان حلقهٔ استروییدها

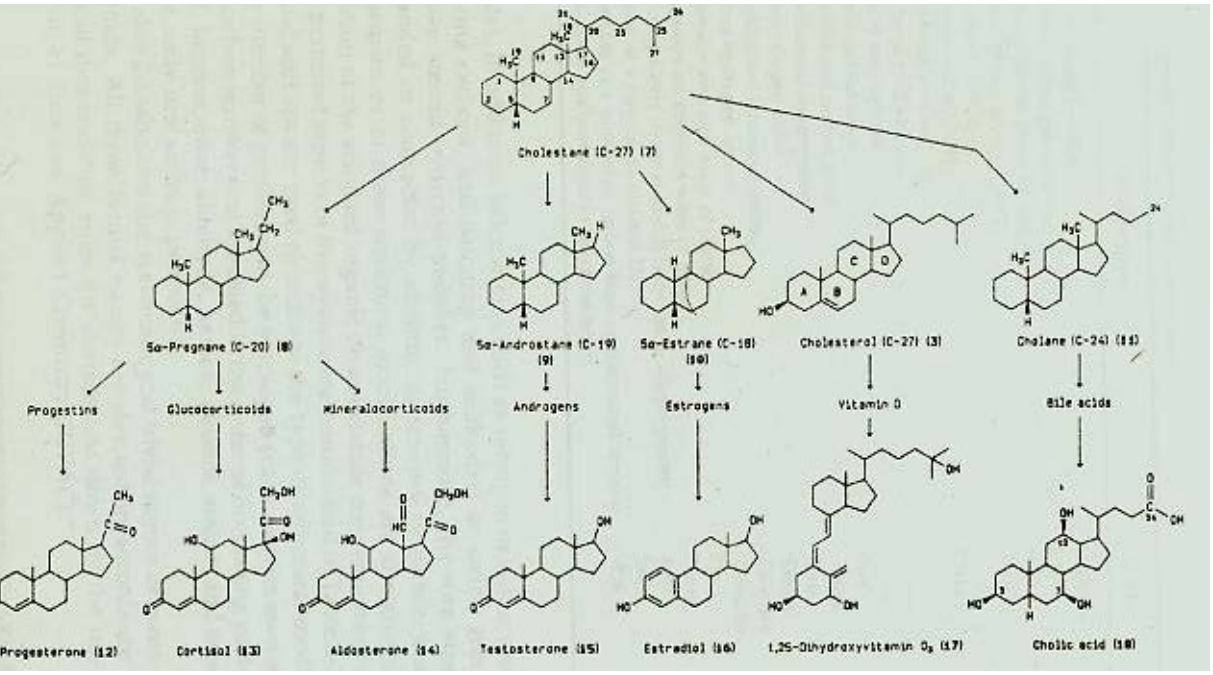
### ۲.۳.۸ گروه‌های هورمون‌های استروییدی

در پستانداران ۶ خانواده از هورمون‌های استروییدی وجود دارد که بر اساس ساختمان و خواص بیولوژی طبقه‌بندی می‌شوند و عبارت‌اند از استروژن‌ها (استروییدهای جنس ماده)، آندروژن‌ها (استروتیدهای جنس نر)، پروژستین‌ها، مینرالوکورتیکوییدها، گلوکوکورتیکوییدها، و ویتامین D همراه با متابولیت‌های آن. همچنین، اسیدهای صفراوی از نظر ساختمانی وابسته به کلسترول‌اند. بنابراین، عضو هفتم خانوادهٔ استروییدها را تشکیل می‌دهند. همهٔ این استروییدها از نظر بیولوژی از کلسترول به‌دست آمده‌اند. در جدول ۱.۸ بعضی ارتباطات پایه‌ای گروه‌های اصلی استروییدهای پستانداران خلاصه شده است.

| Steroid class | Principal active steroid in man | Number of carbon atoms | Parent ring structure |
|---|---|---|---|
| Estrogens | Estradiol | 17 | Estrane |
| Androgens | Testosterone | 18 | Androstane |
| Progestins | Progesterone | 19 | Pregnane |
| Glucocorticoids | Cortisol | 19 | Pregnane |
| Mineralocorticoids | Aldosterone | 19 | Pregnane |
| Vitamin D steroids | 1,25-Dihydroxyvitamin $D_3$ | 27 | Cholestane |
| Bile acids | Cholic acid | 24 | Cholane |

**جدول ۱.۸** گروه‌های استروییید

ساختارهای حلقهٔ اصلی کلسترول، ساختار حلقوی اشباع شدهٔ کامل یعنی کُلستان است (ساختار ۷ شکل ۳.۸). کُلستان که ۲۷ کربن دارد با اضافه شدن زنجیرهٔ ۸ کربنی روی کربن شمارهٔ ۱۷ حلقهٔ D و حضور ۲ گروه متیل در محل برخورد حلقهٔ A:B (کربن ۱۰) و حلقهٔ C:D (کربن ۱۳) از استران (ساختار ۶ شکل ۳.۸) قابل شناسایی است. ساختار حلقوی کُلستان همچنین در ساختمان‌های حلقوی اصلی ۶ گروه استروییدهای پستانداران و اسیدهای صفراوی ظاهر شده است (جدول ۲.۸). ترکیبات حلقوی اصلی ساختارهای حلقوی اشباع‌شدهٔ پرگنان (۸)، آندروستان (۹)، استران (۱۰)، و کُلان (۱۱)اند که هر کدام از نظر ساختمانی با کُلستان نسبت دارند. این ارتباط‌ها در شکل ۳.۸ ترسیم شده است. ساختمان‌های حلقوی در ساخت فهرست اصطلاحات هر کدام از استروییدها استفاده می‌شوند.




**شکل ۳.۸** درخت خانوادهٔ هفت عضو اصلی استروییدها

### ۳.۳.۸ تغییرات ساختمانی استروییدها

ساختمان‌های حلقوی اصلی در شکل ۳.۸، با جانشین کردن گروه‌های هیدروکسیل یا کربنیل و با پیوندهای اشباع نشده مانند پیوندهای دوگانه و سه‌گانه تغییرات بسیار وسیعی ایجاد می‌کنند. به‌علاوه، اتم‌های دیگری نظیر نیتروژن یا سولفور به جای کربن‌های حلقه قرار گرفته‌اند و هالوژن‌ها و سولفیدریل‌ها یا گروه‌های آمینو می‌توانند جانشین گروه‌های هیدروکسیل شوند. همچنین، اندازهٔ حلقه با اضافه یا حذف اتم‌های کربن بزرگ‌تر یا کوچک‌تر (گسترش یافته یا منقبض) می‌شود.

نتایج این تغییرات ساختمانی با به‌کارگیری فهرست اسامی استاندارد استروییدها طراحی شده‌اند. مفاهیم وابسته به این سیستم در جدول ۲.۸ خلاصه شده است. پیشوندها و پسوندها برای نشان دادن تغییرات ساختمانی به‌کار رفته‌اند. چندین پیشوند ممکن است استفاده شوند؛ هر کدام با شمارهٔ کربن مناسب خود و با سیر نزولی ترجیحی اسید، لاکتون، استر، آلدهید، کتون، الکل، و اتر. به هرحال فقط اجازهٔ استفاده

از یک پسوند داده شده است. در جدول ۲.۸ اسم‌های قدیمی و روش‌مند بسیاری از استروییدها فهرست شده است. همهٔ این نام‌های معمول با توجه به قوانین رسمی فهرست‌بندی استروییدها که اتحادیهٔ بیوشیمی محض و کاربردی[1] وضع کرده توصیه شده است.

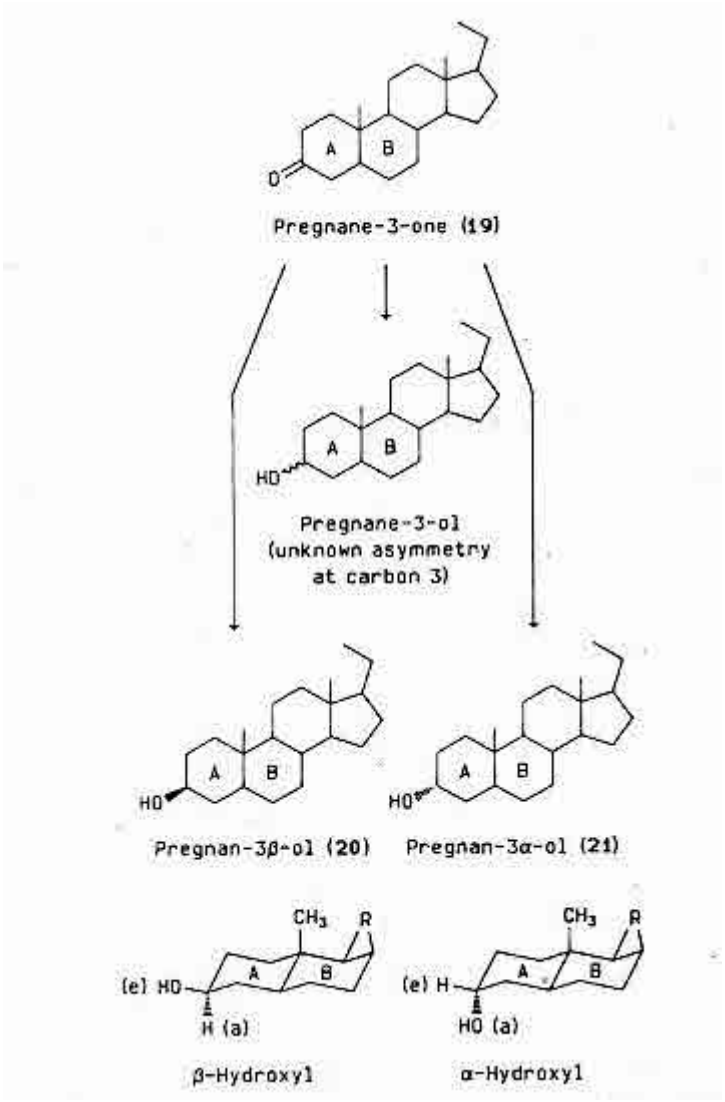
| Modification | Prefix | Suffix |
|---|---|---|
| Hydroxyl group (—HO) | Hydroxy | -ol |
| Hydroxyl above plane of ring | β-OH | — |
| Hydroxyl below plane of ring | α-OH | — |
| Keto or carbonyl group (C=O) | Oxo- | -one |
| Aldehyde (—CHO) | — | -al |
| Carboxylic acid (COOH) | Carboxy | -oic acid |
| Double bond (—C=C—) | | -ene |
| Triple bond (—C≡C—) | — | -yne |
| Saturated ring system | — | -ane |
| One less carbon atom | -Nor | — |
| One additional carbon atom | -Homo | — |
| One additional oxygenation | -Oxo | — |
| One less oxygen atom | -Deoxy | — |
| Two additional hydrogen atoms | -Dihydro | |
| Two less hydrogen atoms | -Dehydro- | — |
| Two groups on same sides of plane | Cis | — |
| Two groups on opposite sides of plane | Trans | — |
| Other ring forms (rings A and B trans, as in allopregnane) | Allo | |
| Opening of a ring (as in vitamin D) | Seco- | — |
| Conversion at a numbered carbon from conventional orientation (as in epicholesterol or 3α-cholesterol) | -Epi | — |

**جدول ۲.۸** فهرست اسامی استروییدها

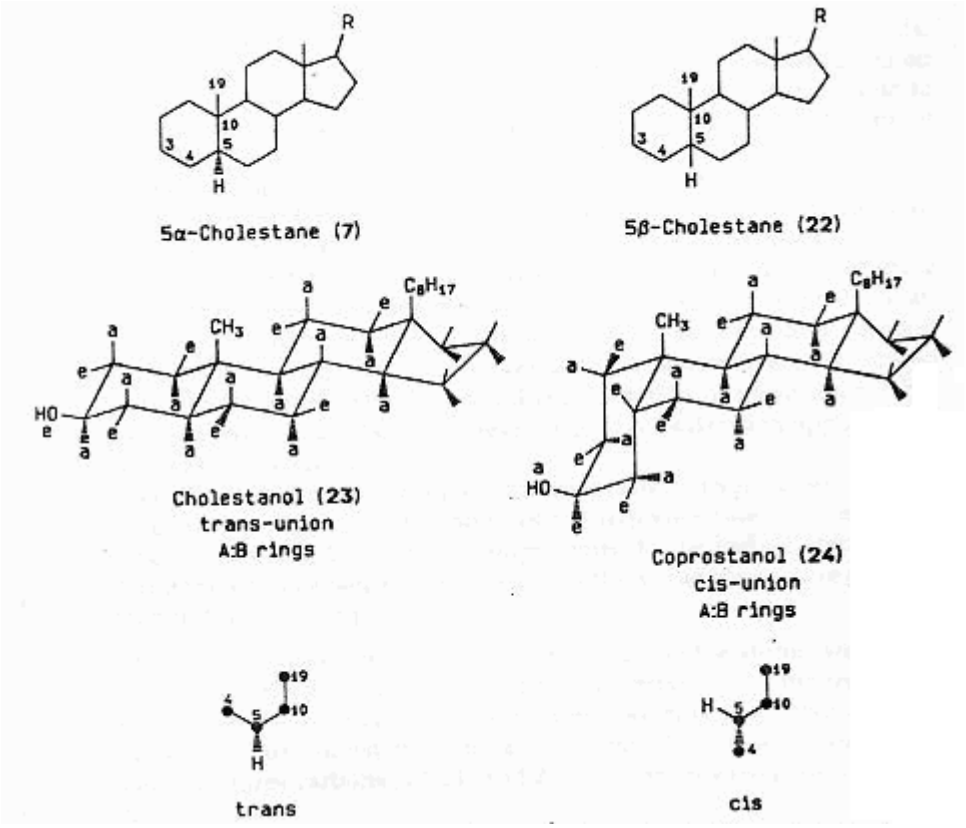
1. IUPAC: International Union of Pure and Applied Chmistry

| Trivial name | Systematic name |
|---|---|
| Aldosterone | 18,11-Hemiacetal of 11β,21-dihydroxy-3,20-dioxo-pregn-4-ene-18-al |
| Androstenedione | Androst-4-ene-3,17-dione |
| Androsterone | 3α-Hydroxy-5α-androstan-17-one |
| Cholecalciferol (vitamin $D_3$) | 9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-trien-3β-ol |
| Cholesterol | Cholest-5-ene-3β-ol |
| Cholic acid | 3α,7α,12α-Trihydroxy-5β-cholan-24-oic acid |
| Corticosterone | 11β,21-Dihydroxypregn-4-ene-3,20-dione |
| Cortisol | 11β,17,21-Trihydroxypregn-4-ene-3,20-dione |
| Cortisone | 17,21-Dihydroxypregn-4-ene-3,11,20-tricone |
| Dehydroepiandrosterone | 3β-Hydroxy-5-androstene-17-one |
| Deoxycorticosterone | 21-Hydroxypregn-4-ene-3,20-dione |
| Ergocalciferol (vitamin $D_2$) | 9,10-Seco-5,7,10(19),22-ergostatetraen-3β-ol |
| Ergosterol | 5,7,22-Ergostatrien-3β-ol |
| Estrone | 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-triene-17-one |
| Estriol | Estra-1,3,5(10)-triene-3,16α,17β-triol |
| Etiocholanolone | 3α-Hydroxy-5β-androstane-17-one |
| Lanosterol | 8,24-Lanostadiene-3β-ol |
| Lithocholic acid | 3α-Hydroxy-5β-cholan-24-oic acid |
| Progesterone | Pregn-4-ene-3,20-dione |
| Testosterone | 17β-Hydroxyandrost-4-ene-3-one |

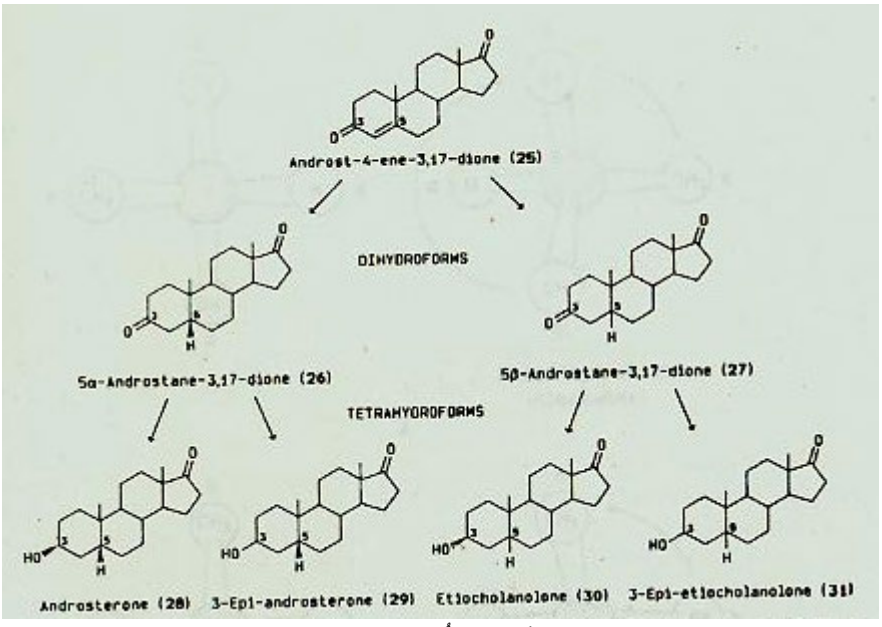
**جدول ۳.۸** اسامی قدیمی و روش‌مند استروییدهای معمول




**شکل ۴.۸** ساختمان نتیجه شده از احیای پرگنان-۳-اُن



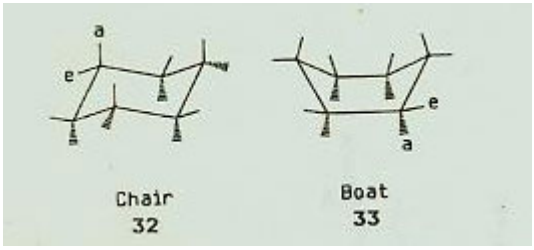

**شکل ۵.۸** حالت سیس و ترانس




**شکل ۶.۸** ساختمان‌های ایجاد شده از احیای Δ پیوند دوگانه و ۳ اُکسو اندرستون -۴- اِن- ۱۷،۳دی اُن

### ۴.۳.۸ شکل استروییدها

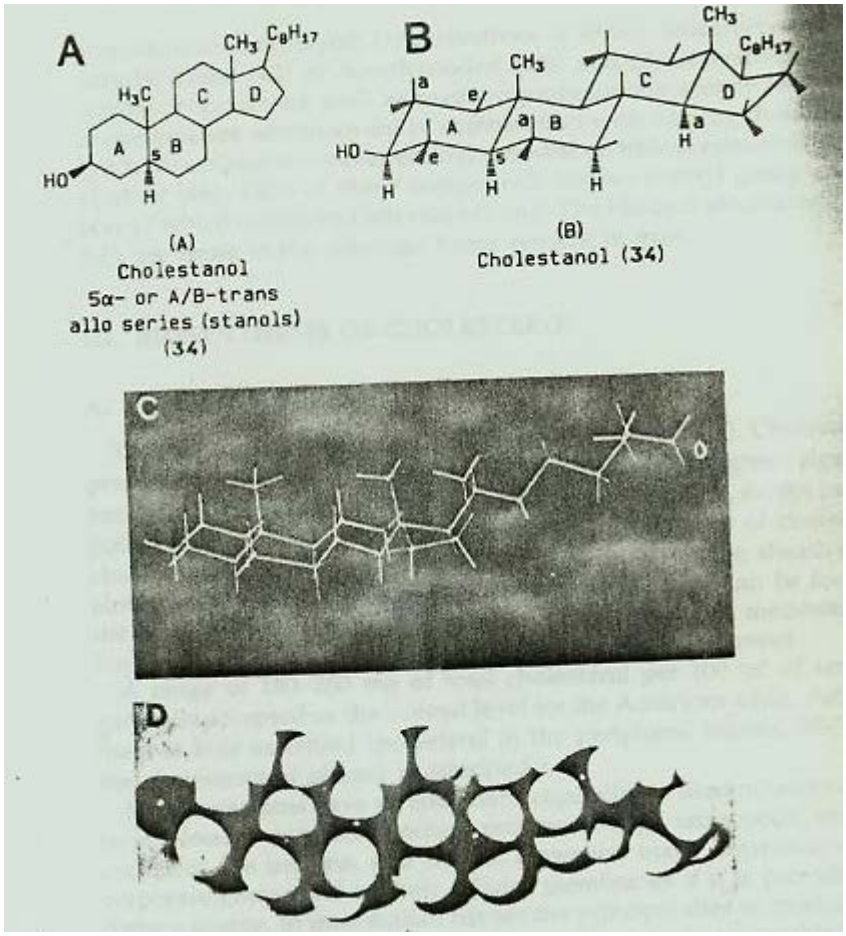
استران که هستهٔ استروییدهاست از سه حلقهٔ سیکلوهگزان و دو حلقهٔ سیکلوپنتان تشکیل شده است. شش کربن حلقهٔ سیکلوهگزان کلاملاً در فضا ثابت نیستند بلکه قابلیت تغییرات داخلی، چرخش و تاخوردن بین چندین شکل قرارگیری در فضا را دارند که به آن کانفورماسیون‌های مختلف گویند. دو شکل اصلی حلقهٔ سیکلوهگزان فرم صندلی (۳۲) و فرم قایق (۳۳) است (شکل ۷.۸).




**شکل ۷.۸** شکل اصلی سیکلوهگزان

هرکدام از دو گروه جانشین روی ۶ اتم کربن حلقهٔ سیکلوهگزان ممکن است در طرح عمومی حلقه که استوایی (e) یا در طرح عمودی نسبت به حلقه که محوری (a) طراحی شده‌اند، روی حلقه حضور داشته باشند. در پیوندهای استوایی این امکان وجود دارد که در زیر حلقه (α) یا در بالای حلقه (β) باشند. سیکلوهگزان تحرکات شکلی بسیار زیادی دارد و بین شکل صندلی و قایق در هر ثانیه هزاران بار تغییر شکل می‌دهد. پایدارترین فرم سیکلوهگزان شکل صندلی (کانفورمر) آن است. در این شکل فضای بین اتمی زیادی بین هیدروژن‌های محوری و استوایی نسبت به شکل قایق وجود دارد. شکل ۵.۸ وضعیت همهٔ هیدروژن‌های محوری و استوایی را در کُلستان و کوپروستان نشان می‌دهد. همان‌طور که می‌بینید، حلقه‌های B و C کُلستان و کوپروستان در حالت صندلی قفل شده‌اند. اگرچه اساساً حلقهٔ A در هر دو استروییید در تغییر شکل بین قایق و صندلی آزاد است، عقیده بر این است که شکل صندلی بیشتر مطلوب است. در مورد استروییدهای ویتامین D که با شکستن پیوند میان کربن ۹ و ۱۰ یک حلقهٔ B ناقص دارند، حلقهٔ A تحرکات تغییر شکلی بیشتری نسبت به استروییدهایی که اغلب از کلسترول مشتق می‌شوند دارد. نکتهٔ مهم و قابل توجه این است که شکل‌های استروییدها (نظیر شکل‌های ۲.۸، ۳.۸، و ۶.۸) طرحی روشن از حالت سه‌بعدی یا جنبهٔ فضاپرکن اربیتال‌های الکترونی هر اتم که در شکل‌گیری پیوندها لازم‌اند ارائه نمی‌دهد.

مقایسهٔ کلسترول در شکل ۸,۸ شکل معمول (A)، مدل کانفورمری(B)، مدل سه‌بعدی با تأکید بر شاخه‌های باندها (C) و مدل Corey-pauling که مدل سه‌بعدی فضاپرکن است (D) را نشان می‌دهد. مسلماً مدل مولکولی فضاپرکن به شکل بیولوژی مناسب استروییدها نزدیک‌تر است. راه تجزیهٔ شکلی استروییدها به مقدار زیادی مدیون شیمی آلی است که وسیله‌ای برای حدس یا فهم واکنش‌های شیمیایی سنتز مواد آلی محسوب می‌شود. همچنین، انتظار می‌رود بررسی تغییرات ساختمانی استروییدها نقش مفیدی در فهم واکنش‌های گیرنده با هورمون‌های استروییدی بازی کند. موضوع جالب این است که ساختار جایگاه اتصال گیرندهٔ لیگاند توانایی تشخیص شکل‌های مختلف یک هورمون استروییدی را ندارد.




**شکل ۸.۸** ساختمان کلسترول

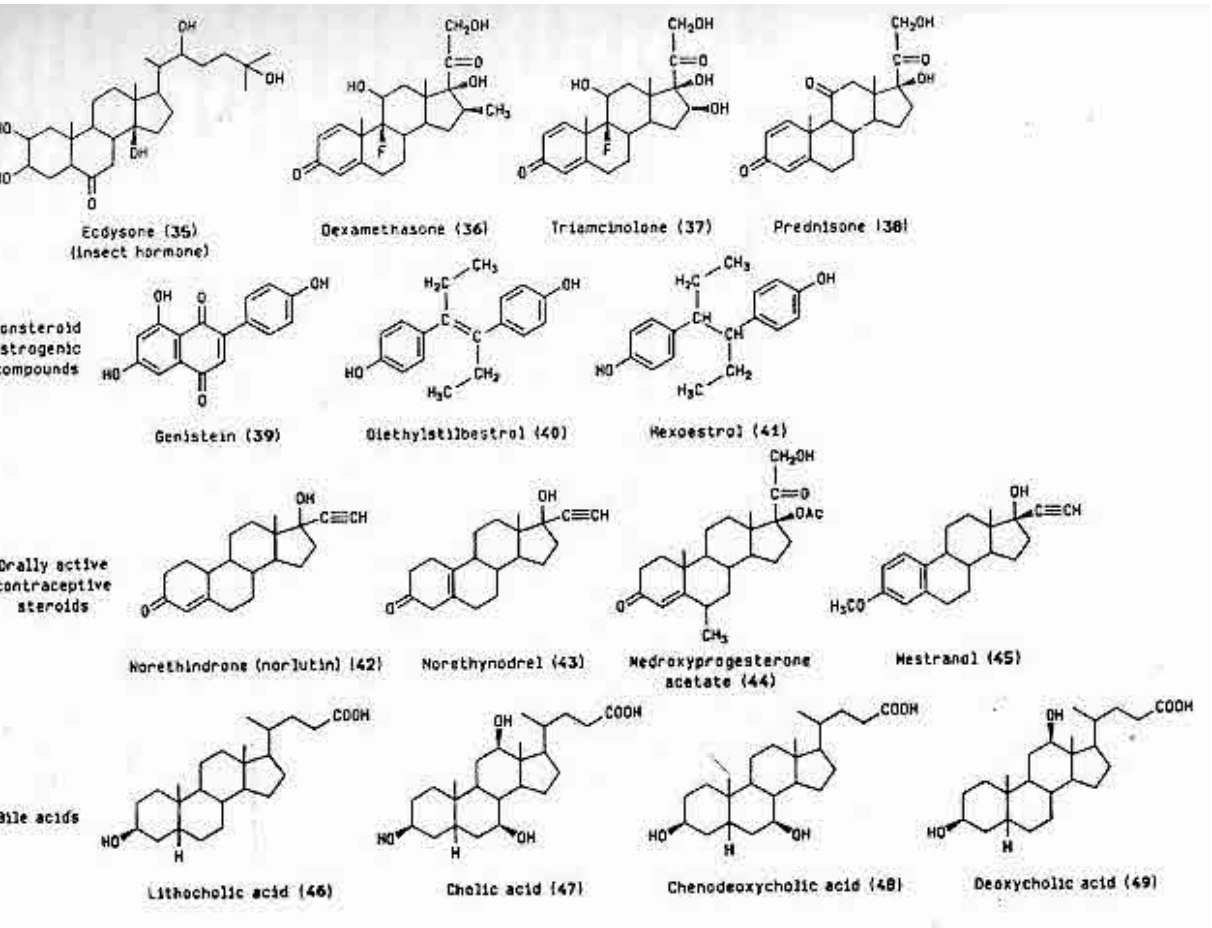
### ۵.۳.۸ ساختمان‌های دیگر استروییدها

شکل ۹.۸ ساختمان تعدادی دیگر از استروییدهای مهم از نظر بیولوژی را نشان می‌دهد. اکیدسون هورمون استروییدی اصلی حشرات است. دگزامتازون گلوکوکورتیکوویید مصنوعی بالقوه‌ای است. در حال حاضر استروییدهای فعالی که برای جلوگیری از بارداری به‌صورت خوراکی استفاده می‌شوند هیچ نوع استروژن یا پروژسترونی در خود ندارند. دو گروه اصلی پروژستین‌های ساختگی عبارت‌اند از:

۱. مشتقات ۱ـ نور ـ تستوسترون مانند نوراتیندرون (۱۴) و نورتینودرل (۴۳)

۲. مشتقات ۱۷ـ α ـ نورتیندرون مانند مدروکسی‌پروژسترون استات (۴۴).

این پروژستین‌ها به همراه دوزهای متغیر دو استروژن ساختگی یعنی اتینیل استرادیول یا اتینیل استرادیول- ۳- متیل‌اتر (۴۵) تجویز می‌شوند. هر کدام از این ترکیبات یک گروه اتینیل روی کربن شمارهٔ ۱۷ خود دارند که فعالیت جذب دهانی آن‌ها را بهبود می‌بخشد. ساختارهای اسیدهای صفراوی در شکل ۹.۸ صورت‌های اصلی در مردان است.




**شکل ۹.۸** ساختمان دیگر استروییدهای مهم در بیولوژی

## ۴.۸ بیوسنتز کلسترول

### ۱.۴.۸ نظریه‌های عمومی

کلسترول رایج‌ترین استروییید است. کلسترول تقریباً در تمام ارگانیسم‌ها مانند جلبک‌های سبز- آبی و باکتری‌ها وجود دارد. مقدار کلسترول موجود در بافت گیاهان کم است. البته در بعضی دانه‌های روغنی و گردهٔ گیاهان مقدار این ماده کمی بیشتر است. فرآورده‌های حیوانات منبع غنی کلسترول محسوب می‌شوند. کلسترول در غلظتی بالا در پوشش میلین و اغلب به صورت خالص در سنگ‌های صفراوی وجود دارد.

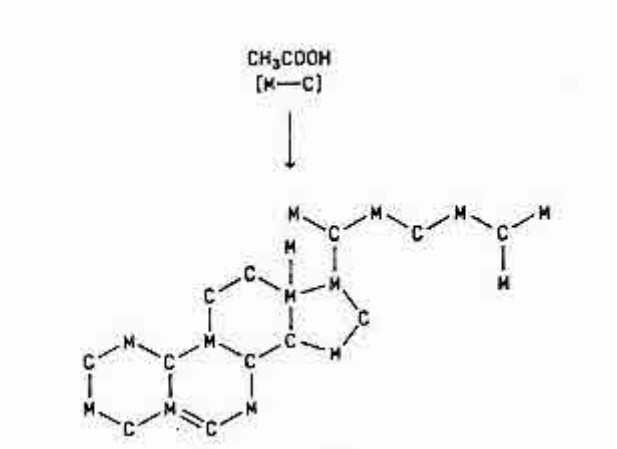
کلسترول در سطوح متوسط در پوست، سلول‌های اسپرم و زردهٔ تخم مرغ وجود دارد. تقریباً تمام غشاهای سلولی در حیوانات عالی همانند اجزای داخلی حاوی کلسترول هستند. محدودهٔ ۱۸۰–۲۶۰ میلی‌گرم توتال کلسترول در ۱۰۰ میلی‌لیتر سرم عموماً سطح نرمال کلسترول در بزرگسلان آمریکایی است. اگرچه مقدار کمی از کلسترول در بافت‌های محیطی استریفه است، ۷۰ تا ۷۵٪ کلسترول موجود در پلاسما استریفه است.

بیشتر موجودات توانایی آنزیمی سنتز کلسترول را دارند. موارد استثنا عبارت‌اند از پروتوزوآ، قارچ‌ها، بندپایان، سخت‌پوستان، نرم‌تنان، طوطیای دریایی، و کوسه. به هر حال بسیاری از موجودات کلسترول را اگر به‌عنوان منبع غذایی در اختیار داشته باشند در ساختمان غشای سلولی خود وارد می‌کنند. در پستانداران جایگاه‌های اصلی ساخت کلسترول پوست، کبد، و موکوس روده است. فعالیت بیوسنتزی قابل اندازه‌گیری هم در شش، کلیه، غدد فوق‌کلیه، غدد جنسی، عضلات، مغز، و بافت‌های چربی دیده می‌شود.

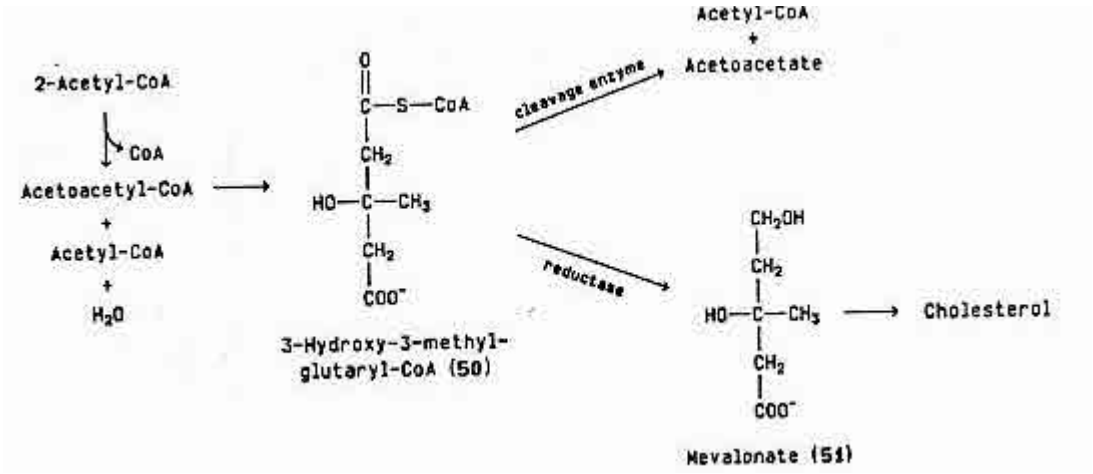
### ۲.۴.۸ مسیر ساخت کلسترول

از آنجا که کلسترول پیش‌ساز هفت ردهٔ استروییدهای خلاصه شده در جدول ۱.۸ است، توجه به مسیر ساخت بیوسنتزی آن لازم است. کارهای اولیهٔ گروهی از دانشمندان ثابت کرد ۲۷ کربن کلسترول از استات به‌دست آمده‌اند. در این فرایند جالب توجه بیوسنتزی، ۱۸ مولکول از استات نهایتاً با ۲۷ آنزیم محصول نهایی یعنی کلسترول را تولید می‌کنند. منبع همهٔ اتم‌های کربن کلسترول که در ارتباط با کربن‌های متیل و کربوکسیل استات اولیه‌اند در شکل ۱۰.۸ آمده است. مسیر کلی بیوسنتز کلسترول به ۴ مرحله تقسیم می‌شود:

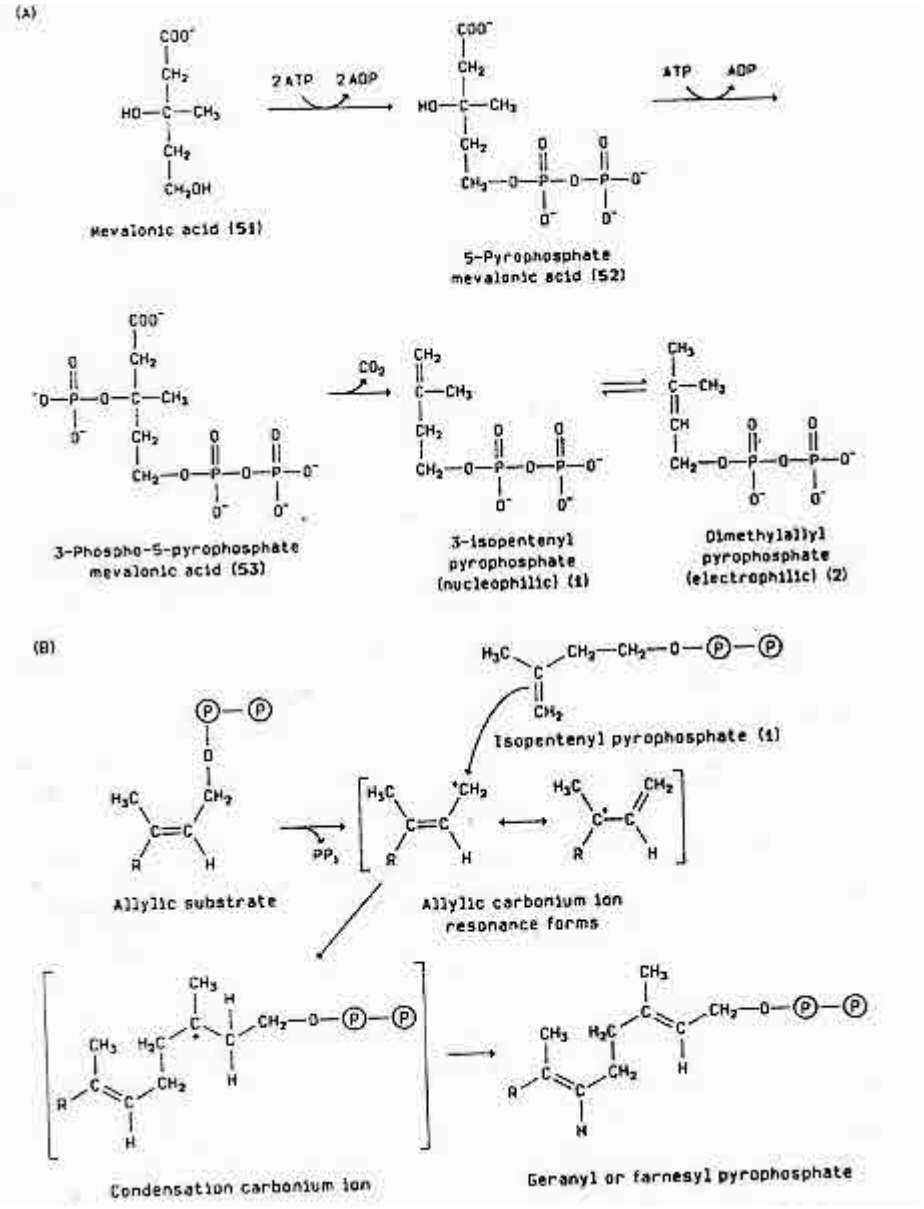
۱. تشکیل موالونیک اسید (۶ کربنه) از سه مولکول استات
۲. تبدیل موالونیک اسید (۶ کربنه) با یک‌سری حدواسط‌های فسفوریله به هیدروکربنی به نام اسکوالن ۳۰ کربنه
۳. اکسیده شدن و حلقوی شدن اسکوالن به لانسترول، اولین پیش‌ساز حلقوی استرول
۴. جداشدن سه گروه متیل که با آرایش مجدد پیوندهای دوگانه، لانسترول به کلسترول ۲۷ کربنه تبدیل می‌شود (شکل ۱۱.۸ تا ۱۴.۸).

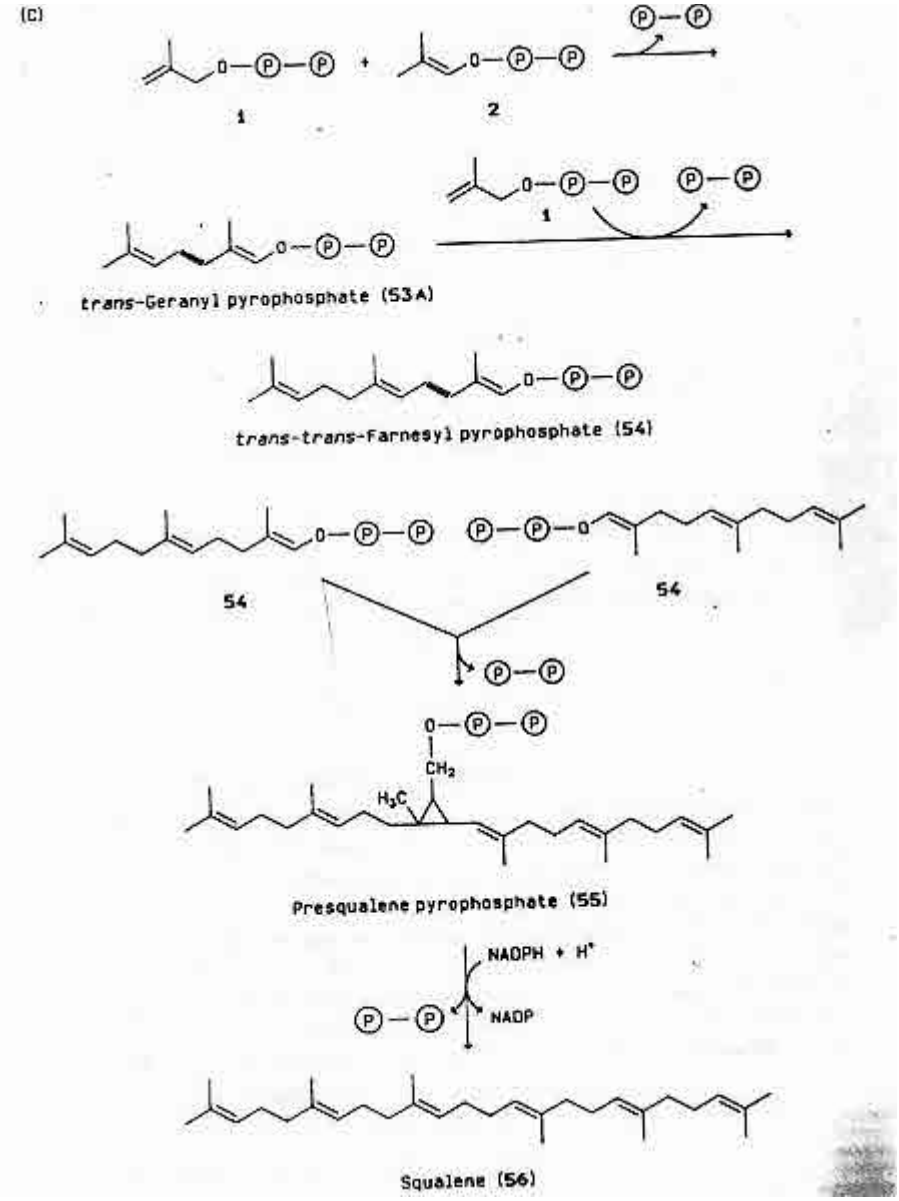



**شکل ۱۰.۸** منبع اتم کربن کلسترول

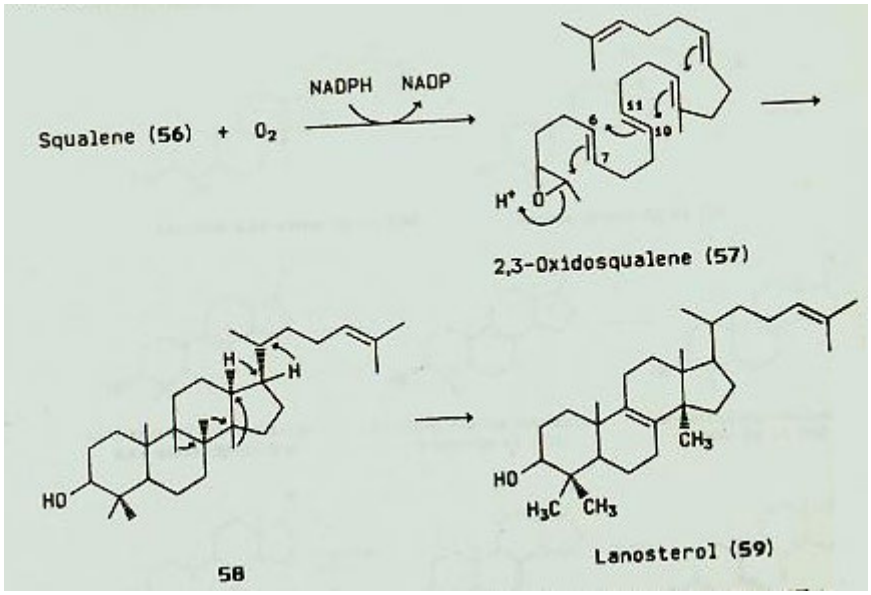



**شکل ۱۱.۸** بیوسنتز HMG-CoA

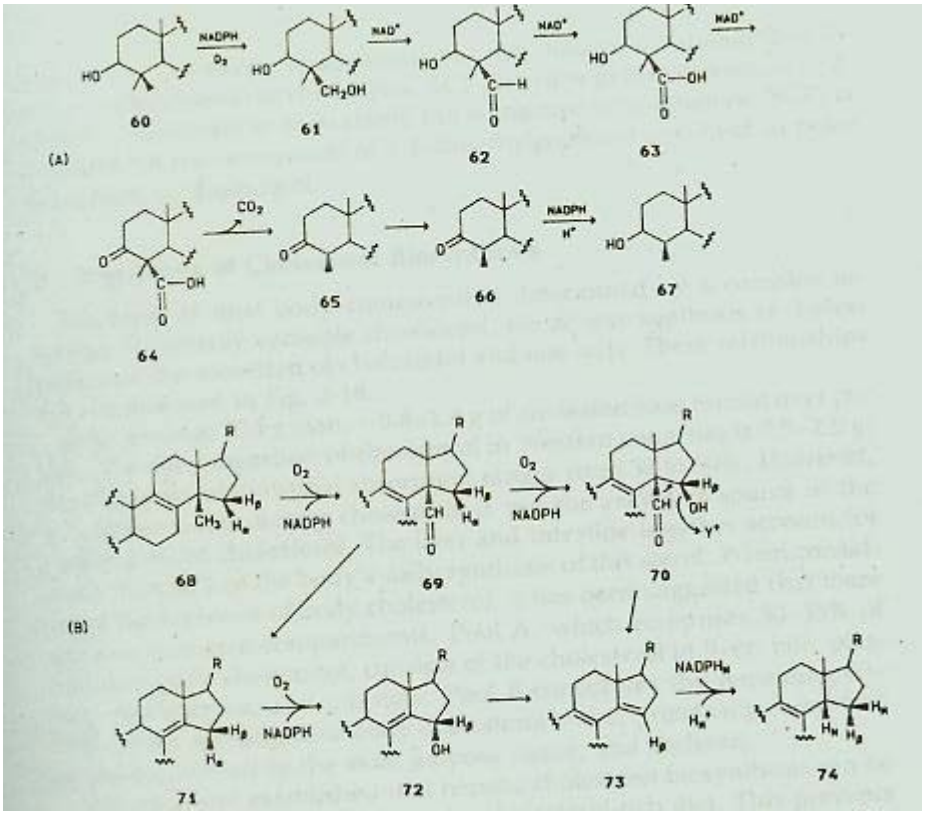

(A)
2 ATP
2 ADP
ATP
ADP
Mevalonic acid (51)
5-Pyrophosphate mevalonic acid (52)
3-Phospho-5-pyrophosphate mevalonic acid (53)
3-isopentenyl pyrophosphate (nucleophilic) (1)
Dimethylallyl pyrophosphate (electrophilic) (2)
(B)
Isopentenyl pyrophosphate (1)
Allylic substrate
Allylic carbonium ion resonance forms
Condensation carbonium ion
Geranyl or farnesyl pyrophosphate

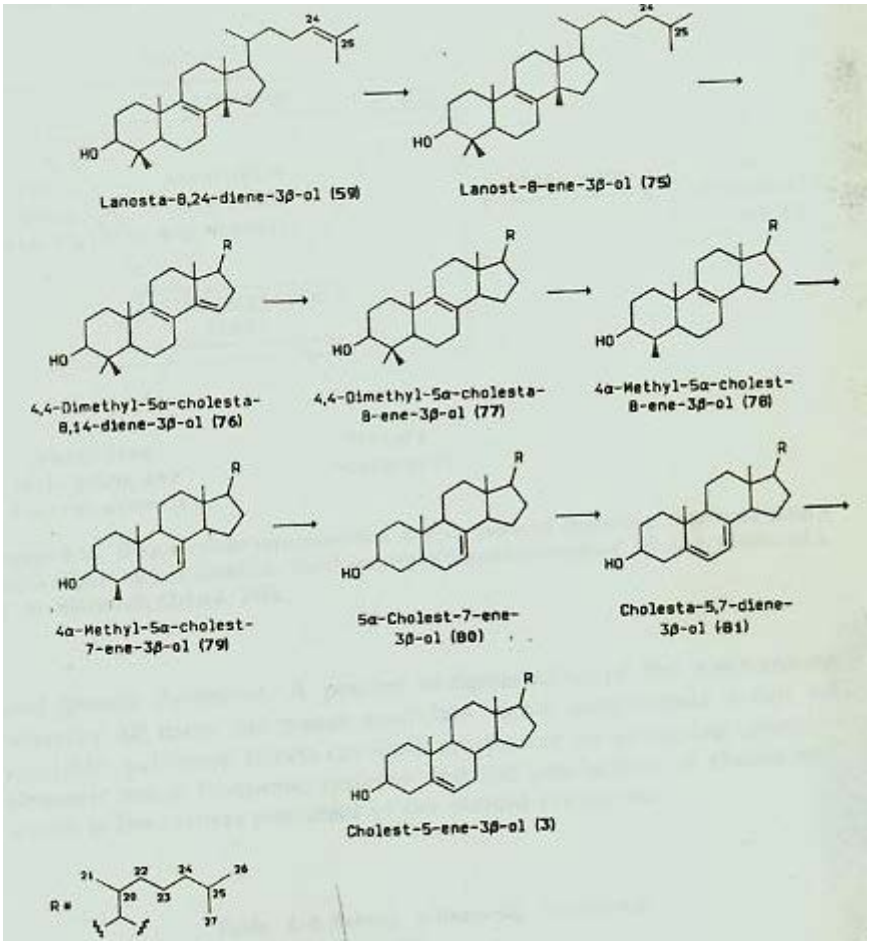



**شکل ۱۲.۸** مراحل سنتز کلسترول




**شکل ۱۳.۸** ایجاد لانوسترول


(A)
NADPH
$O_2$
NAD$^+$
NAD$^+$
NAD$^+$
HO
$CH_2OH$
C—H
C—OH
O
60
61
62
63
$CO_2$
NADPH
$H^+$
64
65
66
67
(B)
R
$O_2$
NADPH
$CH_3$
CH
OH
$Y^+$
68
69
70
71
72
73
74
$NADPH_H$
$H_H^+$




**شکل ۱۴.۸** ادامهٔ مسیر تولید کلسترول

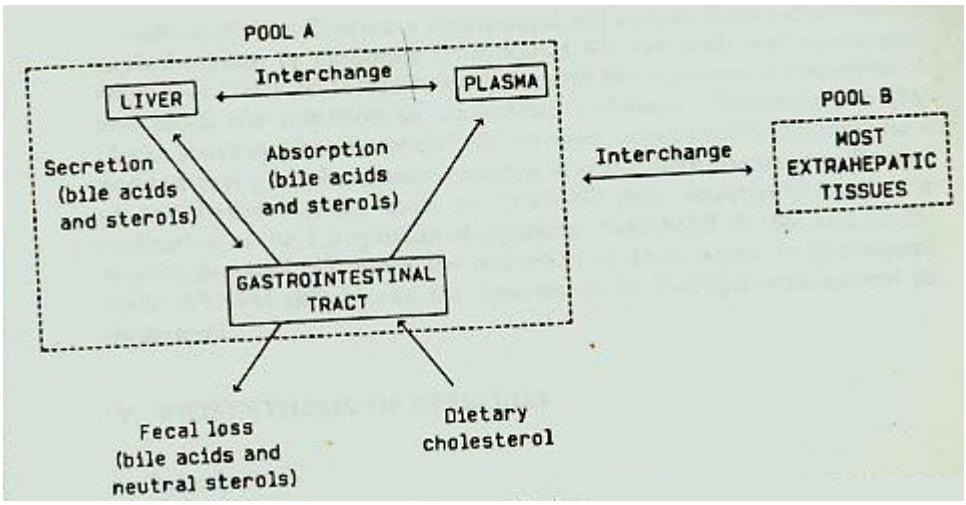
### ۳.۴.۸ نقش پروتئین‌های حامل استرول

پیش‌سازهای اولیهٔ بیوسنتز استرول همگی در آب محلول‌اند، اما بعد از ساخت اسکوالن پیش‌سازهای کلسترول به‌طور قابل توجهی نامحلول در آب خواهند شد. مشخص شده فعالیت آنزیمی میکروزومی بین اسکوالن و کلسترول با افزودن یک پروتئین ۱۰۵,۰۰۰g سطحی محلول تحریک می‌شود. این پروتئین جداسازی، خالص، و تعیین هویت شده را پروتئین حامل استرول (SCP) می‌نامند. SCP پروتئینی پایدار در مقابل حرارت و با وزن مولکولی حدود ۱۶۰۰۰۰ دالتون است. تاکنون سه پروتئین حامل استرول جداسازی شده است. $SCP_1$ تبدیل اسکوالن را بهبود می‌بخشد اما کُلستا- ۴ و ۷-

دین- ۳- بتا- اُل (۷- دهیدروکلسترول) را به کلسترول تبدیل نمی‌کند. $SCP_2$ برای تبدیل ۴ و ۴- دی‌متیل کُلست- ۸- دین- ۳- بتا- اُل به پیش‌سازهای قطبی کلسترول مورد نیاز است.

### ۴.۴.۸ تنظیم بیوسنتز کلسترول

سطح کلسترول بدن را ترکیب پیچیدهٔ سه عامل کلسترول موجود در تغدیه، سنتز درونی کلسترول، ترشح کلسترول، و نمک‌های صفراوی تعیین می‌کنند. ارتباط بین این عوامل در شکل ۱۵.۸ خلاصه شده است. در مرد حدود ۷۰ کیلو ۰٫۸ تا ۱٫۴ گرم کلسترول در هر روز در گردش است. هضم روزانهٔ کلسترول در کشورهای غربی ۰٫۵ تا ۲ گرم و محدودهٔ بازده جذب روده‌ای آن ۳۰ تا ۵۰٪ است. با این همه، مشخص شده که کلسترول موجود در ژریم غذایی منبع اختصاصی کلسترول ذخیرهٔ بدن نیست. کبد و روده به همراه هم بیش از ۶۰٪ سنتز روزانهٔ استرول بدن را انجام می‌دهند. در بررسی گردش کلسترول دو بخش مطرح شده است: ذخیرهٔ A، که ۳۰ تا ۳۵٪ کلسترول بدن را دربرمی‌گیرد و شامل کلسترول موجود در کبد، صفرا، پلاسما، اریتروسیت‌ها، و روده است؛ ذخیرهٔ B، که دربرگیرندهٔ ۶۵ تا ۷۰٪ باقیماندهٔ کلسترول قابل تغییر در بدن و شامل کلسترول موجود در پوست، بافت چربی، و اسکلت است.




**شکل ۱۵.۸** میزان کلسترول بدن

Table 2–4. Factors Influencing Cholesterol Synthesis in the Liver

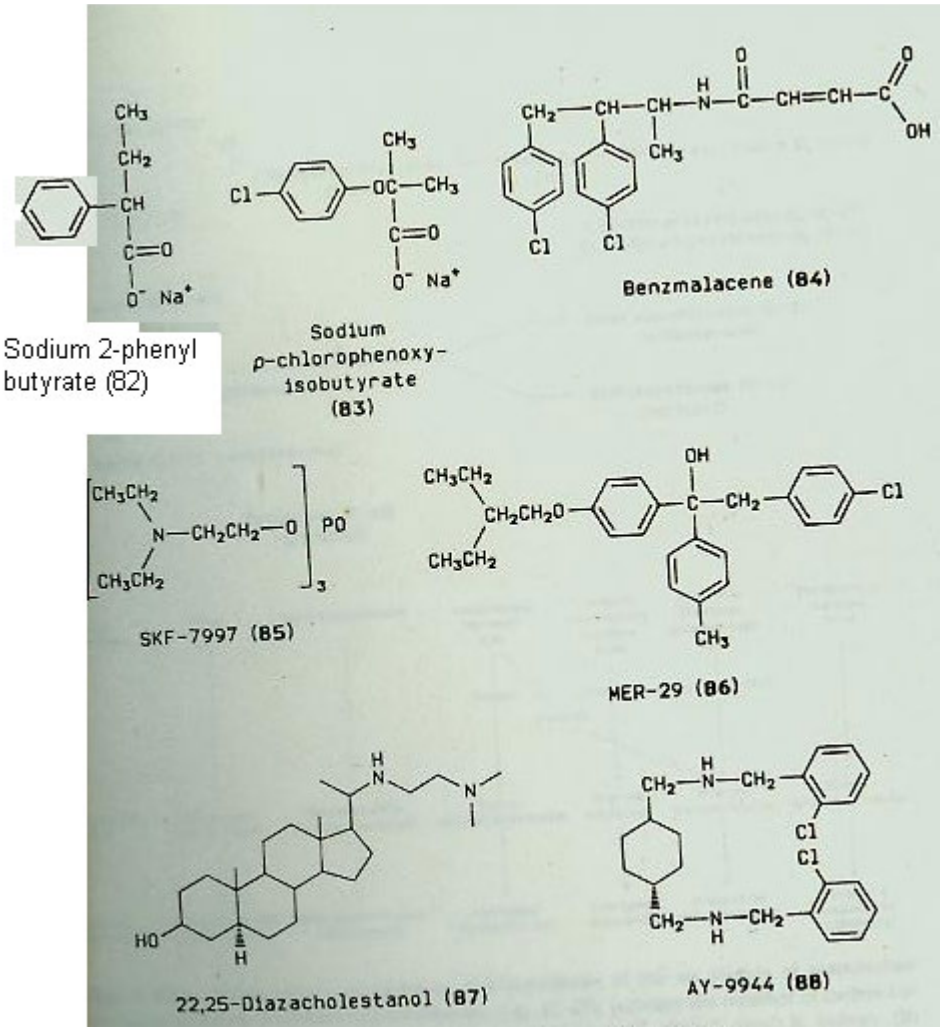
| Decrease synthesis | Increase synthesis |
|---|---|
| Hypophysectomy | Growth hormone |
| Diabetes | Insulin |
| Glucocorticoids | Thyroid hormone |
| Glucagon | Catecholamines |
| Estrogen | — |
| Male | Female |
| Fasting | Feeding |
| Low-fat diet | Dietary fat |
| Cholesterol | Cholestyramine |
| Bile acids | |

**جدول ۱.۸** فاکتورهای مؤثر در سنتز کلسترول در کبد

اکنون به وضوح ثابت شده که بیوسنتز کبدی کلسترول با رژیم غذایی غنی از کلسترول به مقدار زیادی کاهش می‌یابد. این کاهش تولید با سازوکار بازخورد در سطح آنزیم HMG.CoA ردوکتاز موجب جلوگیری از تراکم کلسترول اضافی می‌شود. HMG.CoA ردوکتاز مرحلهٔ محدودکنندهٔ سرعت در تبدیل استات به کلسترول است. بنابراین، جایگاه مناسبی برای تنظیم بازخوردی است. کلسترول موجود در رژیم غذایی تنظیم‌کنندهٔ آلوستریکی مستقیمی بر HMG.CoA ندارد اما در عوض کلسترول با کاهش سرعت بیوسنتز آنزیم بدون تأثیر بر سرعت تجزیهٔ آن موجب کاهش سطح حالت گذار آنزیم HMG.CoA ردوکتاز می‌شود. کلسترول SCP همچنین با سازوکار مشابهی بر HMG.CoA ردوکتاز اثر می‌گذارد. سرعت بیوسنتز کلسترول کبدی تغییر روزانهٔ قابل توجه را با تغییر در سطح HMG.CoA ردوکتاز نشان می‌دهد. تعداد متنوعی از هورمون‌ها و بعضی فاکتورهای رژیم غذایی در تنظیم بیوسنتز کلسترول نقش دارند (جدول ۴.۸). عقیده بر این است که عملکرد بیشتر این عوامل با تأثیر بر HMG.CoA ردوکتاز انجام می‌شود. بر سطح حالت گذار HMG.CoA ردوکتاز عمل متقابل و پیچیدهٔ بین انسولین، گلوکاگون، و تری‌یدوترئونین ($T_3$) و هورمون رشد تأثیر دارند. هنوز درک دقیقی از سازوکارهای تنظیمی بیوسنتز استرول‌های همهٔ این هورمون‌ها در دست نیست، ولی این آثار تأکیدی است بر عملکرد متقابل و پیشرفته بین بسیاری از سیستم‌های هورمونی و تولید کلسترول که پیش‌ساز مرکزی هورمون‌های استرویدی است.

### ۵.۴.۸ مهارکننده‌های بیوسنتز کلسترول

شکل ۱۶.۸ بعضی ساختارهای شناخته‌شدهٔ مهارکننده‌های متابولیسم کلسترول را نشان می‌دهد. این ترکیبات برای کنترل کلینیکی بیوسنتز کلسترول تکامل و توسعه یافته‌اند، خصوصاً در کلسترولیما (افزایش کلسترول خون) که اختلال فامیلی متابولیسم چربی‌هاست. سدیم- ۲- فنیل بوتیرات ( ترکیب ۸۲) و سدیم- p- کلروفن اکسی سوبوتیرات یا کلوفیبرات (ترکیب ۸۳) هر دو اسیدهای چرب زنجیرهٔ کوتاه با جانشین شدن گروه آریل بر زنجیره‌اند که با آسیلاسیون کوآنزیم A تداخل می‌یابند و شروع سنتز کلسترول را بلوکه می‌کنند. بنزمالاسین (۸۴) با قرارگرفتن بین ایزوپنتیل پیروفسفات و فارنسیل پیروفسفات سنتز استرول را بلوکه می‌کند. آنالوگ تریس (۲- اتیل‌آمینو اتیل) فسفات- تری هیدروکلراید نظیر SKF۷۹۹۷ (۸۵)، به‌طور مؤثری حلقوی شدن ۲و۳ اپوکسیداسکوالن را مهار می‌کند. MER-۲۹ (۸۶) و ۲۲و۲۵ دی آزاکلستانُل (۸۷) احیای دسمواسترول به کلسترول را مهار می‌کنند، در حالی که AY-۹۹۴۴ (۸۸) تبدیل ۷- دهیدروکلسترول را به کلسترول مهار می‌کند.

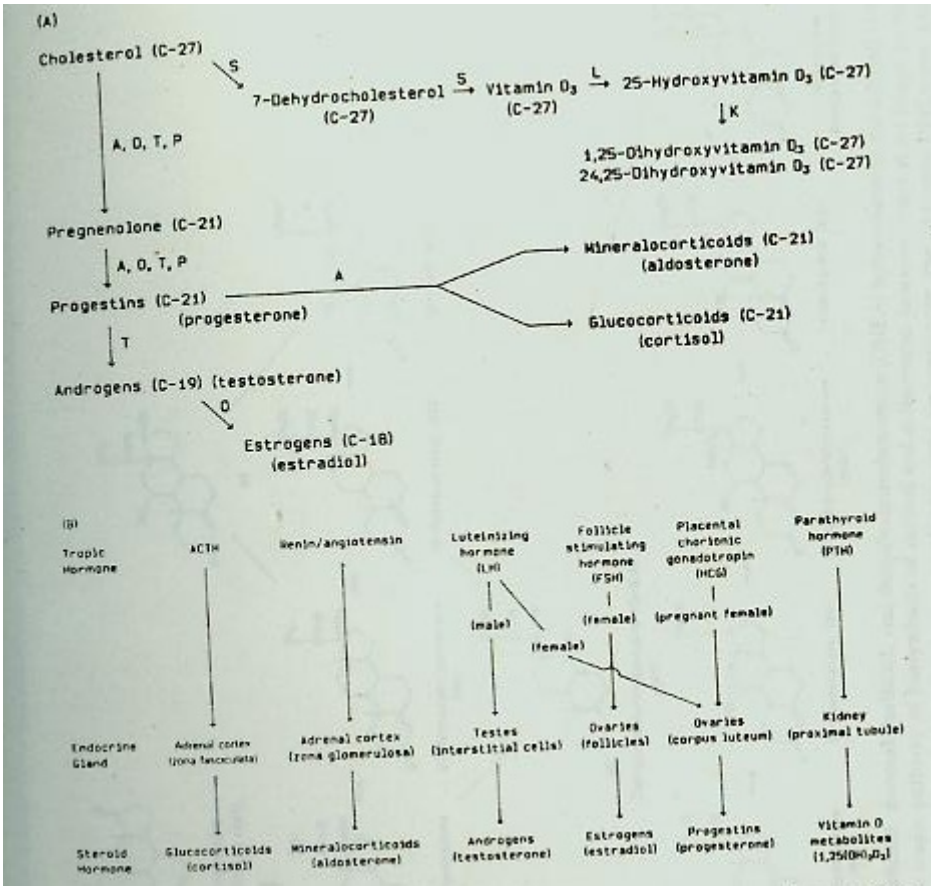



**شکل ۱۶.۸** مهارکننده‌های سنتز کلسترول

## ۵.۸ بیوسنتز استرویید‌ها

بافت‌های اصلی سنتز ۵ گروه از هورمون‌های استرویدی (استروژن‌ها، آندروژن‌ها، پروژستین‌ها، گلوکوکورتیکوییدها، و مینرالوکورتیکوییدها) بخش قشری غدهٔ فوق‌کلیوی، تخمدان‌ها، و بیضه‌اند. همچنین، طی حاملگی واحد جفت جنین منبع استروژن و بعضی هورمون‌های دیگر است. گروه ششم استرویید‌ها که مشتق از ویتامین

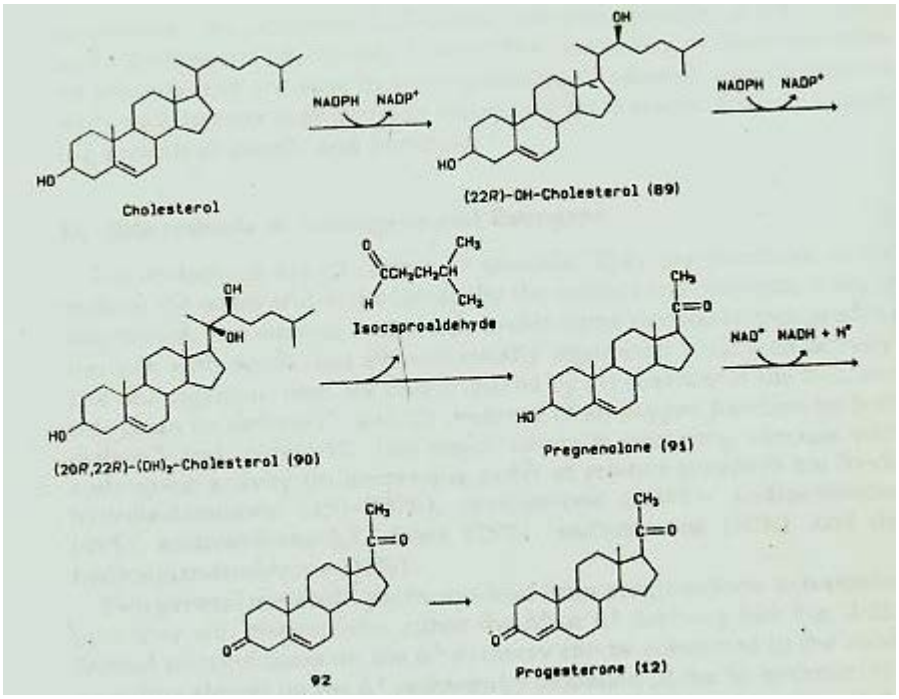
D است در پوست، کبد، و کلیه سنتز می‌شود. اسیدهای صفراوی که هفتمین گروه مهم استروییدهای پستانداران‌اند و فعالیت هورمونی شناخته‌شده‌ای ندارند اساساً در کبد ساخته می‌شوند. شکل ۱۷.۸ طرحی عمومی از مسیرهای متابولیک را نشان می‌دهد که در تبدیل کلسترول به هورمون‌های استروییدی استفاده می‌شوند. هدف این بخش فقط مرور مسیرهای متابولیک است که طی آن‌ها شش گروه هورمون‌های استروییدی ساخته می‌شوند.




**شکل ۱۷.۸** مسیر بیوسنتز استروییدهای پستانداران

## ۶.۸ بیوسنتز پرگننولون و پروژستین

همان‌گونه که در شکل ۱۷.۸ می‌بینید، تبدیل کلسترول به پرگننولون و پروژستین مسیر عمومی تولید ۵ کلاس اصلی استروییدهاست. شکل ۱۸.۸ مراحل مختلف درگیر در تولید پروژستین را نشان می‌دهد. استرویید پروژستین اصلی در انسان پروژسترون است. این هورمون را جسم زرد تخمدان و جفت تولید می‌کند.



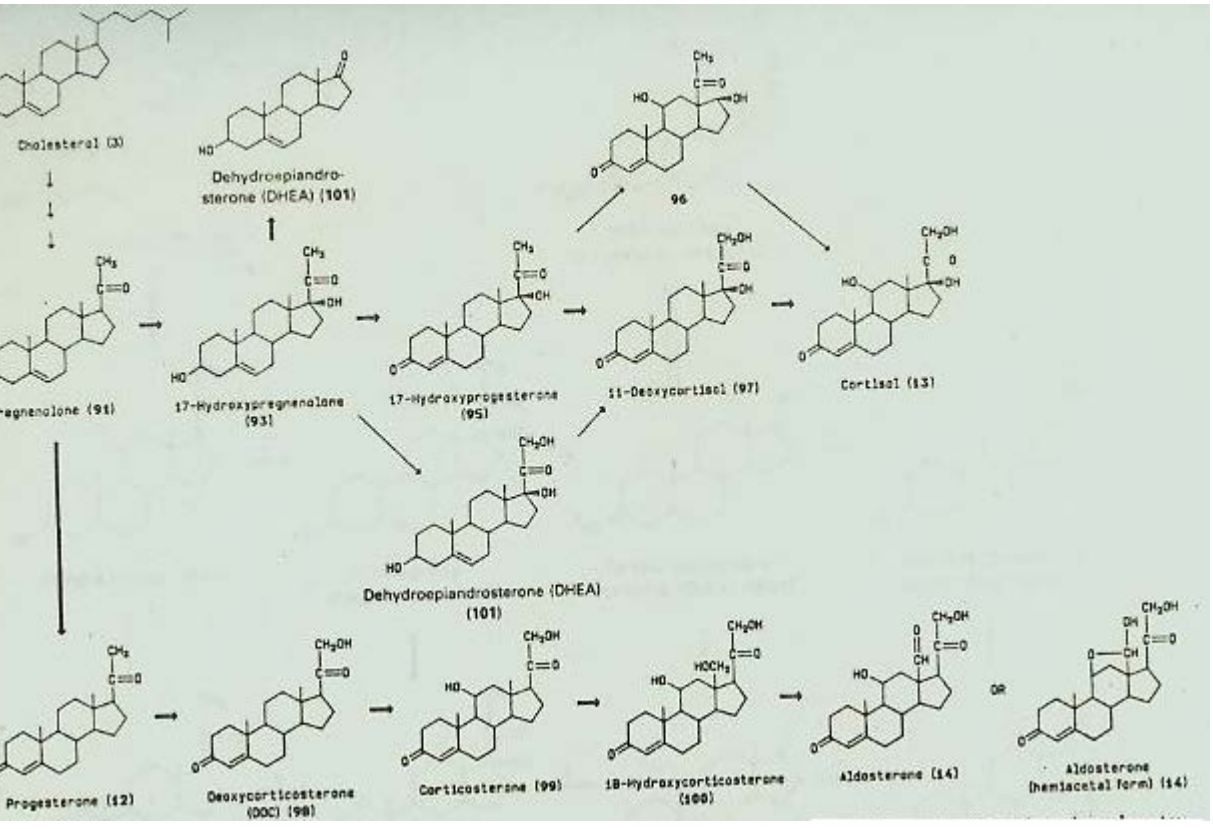

**شکل ۱۸.۸** بیوسنتز پرگنینولون و پروژسترون

## ۷.۸ بیوسنتز گلوکوکورتیکوییدها و مینرالوکورتیکوییدها

بیش از ۴۵ استرویید از عصارهٔ غدهٔ آدرنال جداسازی و از نظر شیمیایی تعیین هویت شده‌اند. کورتیکواستروییدهای ۲۱ کربنه عبارت‌اند از گلوکوکورتیکوییدها و مینرالوکورتیکوییدها که هر دو زیر گروه در بخش قشری غدهٔ فوق‌کلیوی ساخته می‌شوند. این استروییدها در موارد زیر تشخیص داده می‌شوند:

۱. یک گروه oxo در کربن ۳ و یک پیوند دوگانه در کربن ۴
۲. یک زنجیرهٔ جانبی ۲ کربنه روی کربن ۱۷
۳. یک گروه oxo در کربن ۲۰ و هیدروکسیل روی کربن شمارهٔ ۲۱
۴. حضور یا عدم حضور گروه هیدروکسیل در کربن‌های شمارهٔ ۱۱ و ۱۷.

گلوکوکورتیکوییید اصلی موجود در انسان کورتیزول است. مینرالوکورتیکوییدها با یک گروه هیدروکسیل در کربن ۱۱ و کربن ۱۸ به آلدهید اکسیده و مشخص می‌شوند. مینرالوکورتیکوییید اصلی در انسان آلدوسترون است. در نتیجهٔ وجود کربن ۱۸ آلدهیدی، یک حلقهٔ همی‌استال پنج عضوی با گروه هیدروکسیل کربن ۱۱ و یا یک حلقهٔ همی‌استال شش عضوی با گروه هیدروکسیل کربن ۲۱ تشکیل می‌دهد. ساختارهای بسیاری از کورتیکواستروییدها و مسیرهای متابولیک در تبدیل آن‌ها در شکل ۱۹.۸ خلاصه شده است.



**شکل ۱۹.۸** بیوسنتز گلوکوکورتیکوییدها و مینرالوکرتیکوییدها

همان‌گونه که در شکل ۱۷.۸ می‌بینید، بخش قشری غدهٔ فوق‌کلیوی مخصوصاً بخش رتیکولاریس آن توانایی آنزیمی تولید استروییدها را با فعالیت آندروژنی متوسط دارد. آندروژن‌های اصلی غدهٔ فوق‌کلیوی آندروسترون (۴- اندروستن- ۳ و ۷- دین) عبارت‌اند از دهیدرواپی‌اندروسترون و ۴- اندروستن- ۳ بتا، ۱۱بتا- دی‌اُل- ۱۷- اُن. تولید این هورمون‌ها و هورمون‌های وابسته به آن‌ها ممکن است در بعضی موارد نظیر تومورهای غدهٔ فوق‌کلیوی افزایش یابد. زنانی با چنین تومورهایی ممکن است خصوصیات ثانویهٔ مردان نظیر رویش موی صورت و پرمویی داشته باشند.

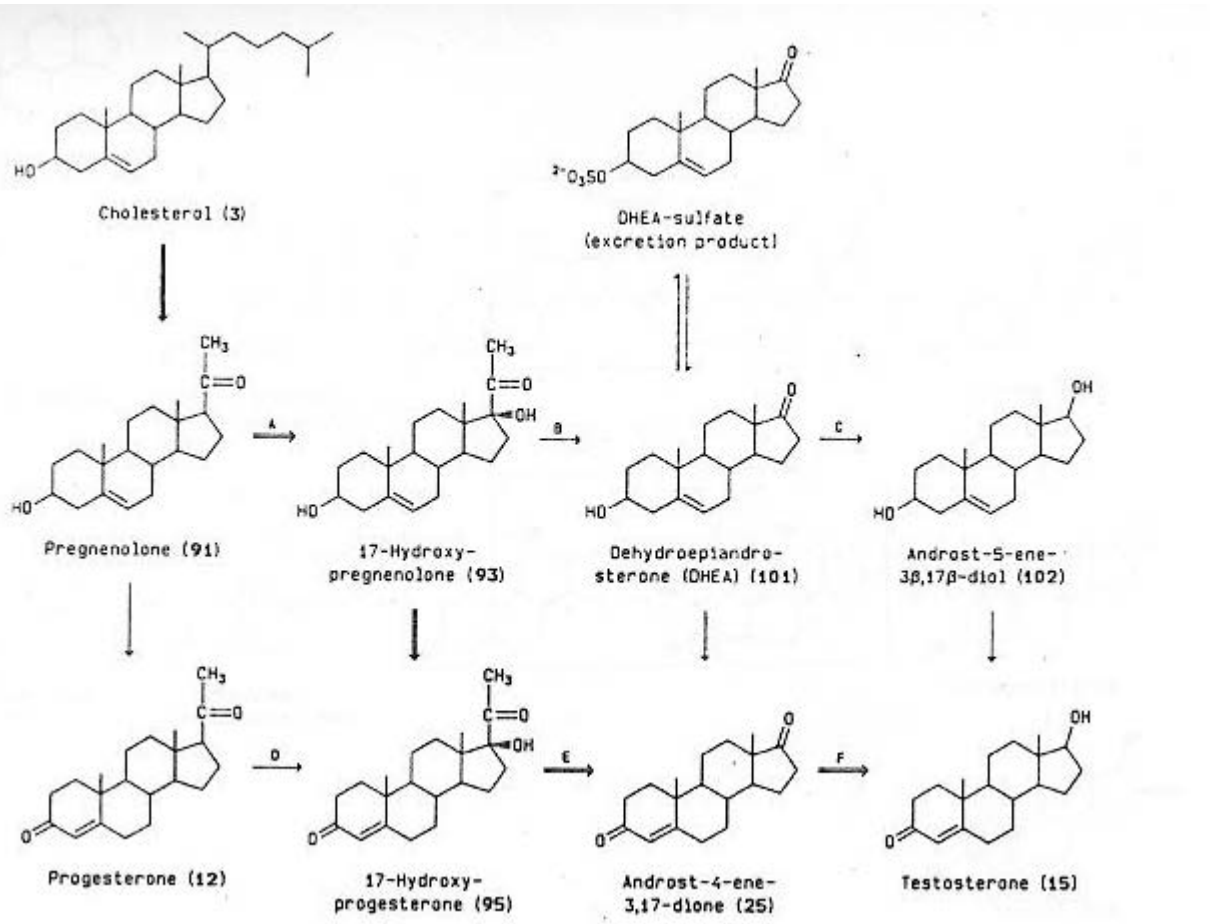
## ۸.۸ بیوسنتز آندروژن‌ها و استروژن‌ها

همهٔ آندروژن‌ها استروییدهای ۱۹ کربنه‌اند و در بیضهٔ مردان و تخمدان و جفت زنان ساخته می‌شوند. همچنین همان‌طور که گفتیم، بخش قشری غدهٔ فوق‌کلیه تحت شرایطی استروییدهایی ضعیف ولی از نظر بیولوژیکی مهم را تولید می‌کند. آندروژن‌ها در مردان بر اثر موارد زیر مشخص می‌شوند:

۱. عدم حضور زنجیره‌های جانبی ۲ کربنه روی کربن شمارهٔ ۱۷

۲. حضور یک اکسیژن روی کربن‌های ۳ و ۱۷.

استروییدهای اصلی و طبیعی با فعالیت آندروژنی (با توجه به ترتیب سیر نزولی پتانسیل عمل آن‌ها) عبارت‌اند از ۵- آلفا- دی هیدروتستوسترون (۱۵۰٪-۲۰۰٪)، تستوسترون ۱۰۰٪، آندروستان دی‌اُل ۶۵٪، آندروست- ۴- اِین- ۳ و ۱۷- دی‌اُن (۲۵٪)، آندروسترون (۱۰٪)، و هیدرواپی‌آندروسترون ۱۰٪. دو مسیر عمومی متابولیک که از تبدیل پرگننولون به تستوسترون منتج می‌شوند به ترتیب عبارت‌اند از مسیرهای $\Delta^5$ یا $\Delta^4$ (شکل ۲۰.۸).



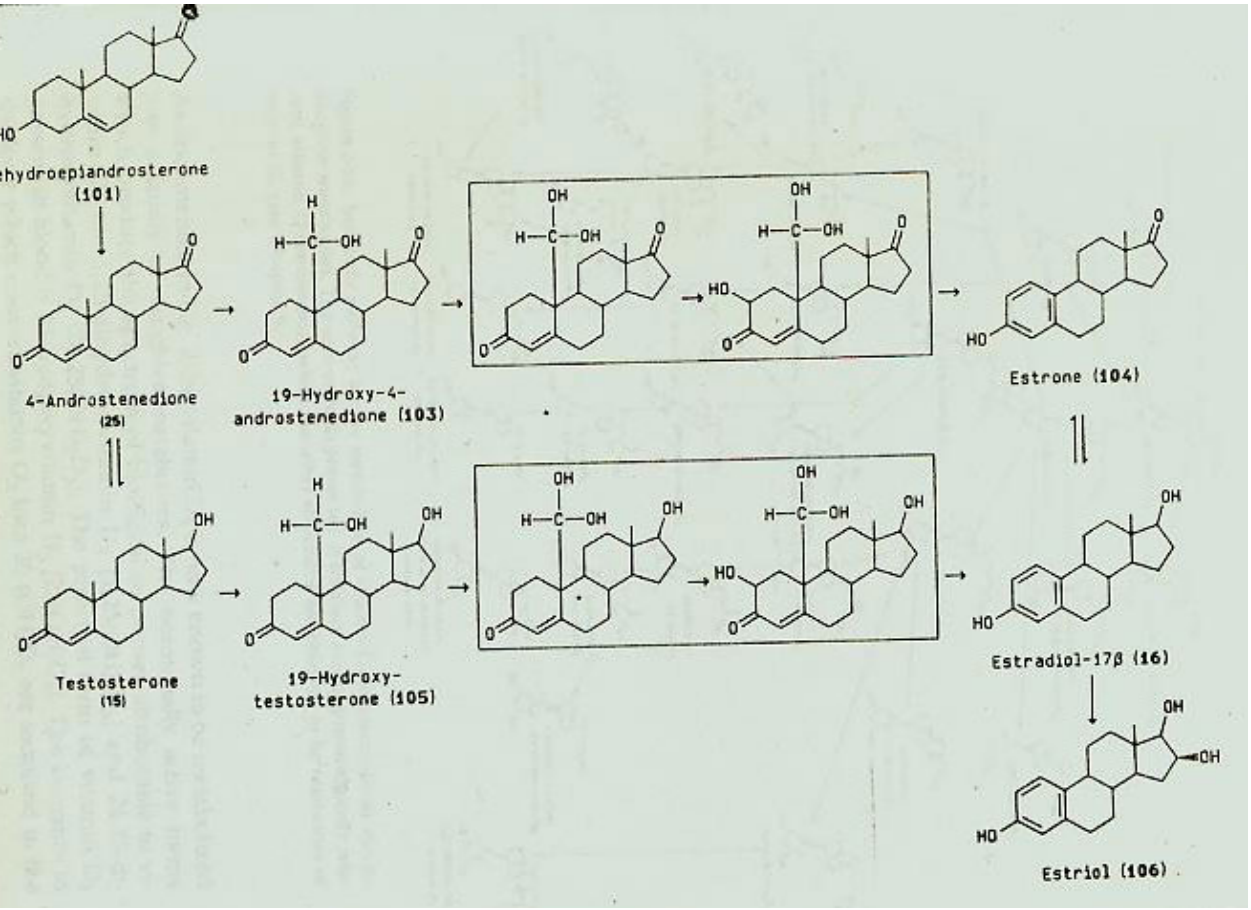

**شکل ۲۰.۸** مسیر سنتز آندروژن

حدواسط‌های استروییدی در مسیر $\Delta^5$ به استروییدی مربوط در مسیر $\Delta^4$ بر اثر اکسیداسیون ۳- بتا- هیدروکسیل به یک گروه OXO کتون (۳- بتا- استروییید دهیدروژناز) تبدیل می‌شوند. در ادامه نیز انتقال پیوند دوگانه از $C_{5-6}$ به $C_{4-5}$ (توسط $\Delta^4$- $\Delta^5$ ایزومراز) انجام می‌شود. عقیده بر این است که صورت فعال هورمون تستوسترون در مردان ۵- آلفا- تستوسترون (DHT- $5^\alpha$) است. شواهدی وجود دارند که DHT- $5^\alpha$ در بیضه، پوست، و غدد زیرفکی تولید می‌شود اما این هورمون فقط در غدهٔ آندروژنی هدف نظیر پروستات شکل می‌گیرد. شواهدی نشان می‌دهند در بافت

فولیکولار زنان مسیرهای $\Delta^4$ و $\Delta^5$ برای تولید آندروژن‌ها وجود دارد (شکل ۲۱.۸). ظاهراً پرگننولون پیش‌ساز مهم‌تری برای استرواییدهای ۱۹ کربنه است تا پروژسترون در تخمدان بدون جسم زرد. در بخش قشری غدهٔ فوق‌کلیوی انسان نیز شواهدی از مسیرهای $\Delta^4$ و $\Delta^5$ وجود دارد. به هرحال مسیر اصلی ترکیبی از هر دوی این مسیرهاست.

۱۷-OH-α- پروژسترون ⟵ ۱۷-OH-α- پروگننولون ⟵ پروگننولون

تستوسترون ⟵ ۱۷- دی‌اُن ⟵ آندروست- ۴- اِین-۳




**شکل ۲۱.۸** مسیر سنتز استروژن

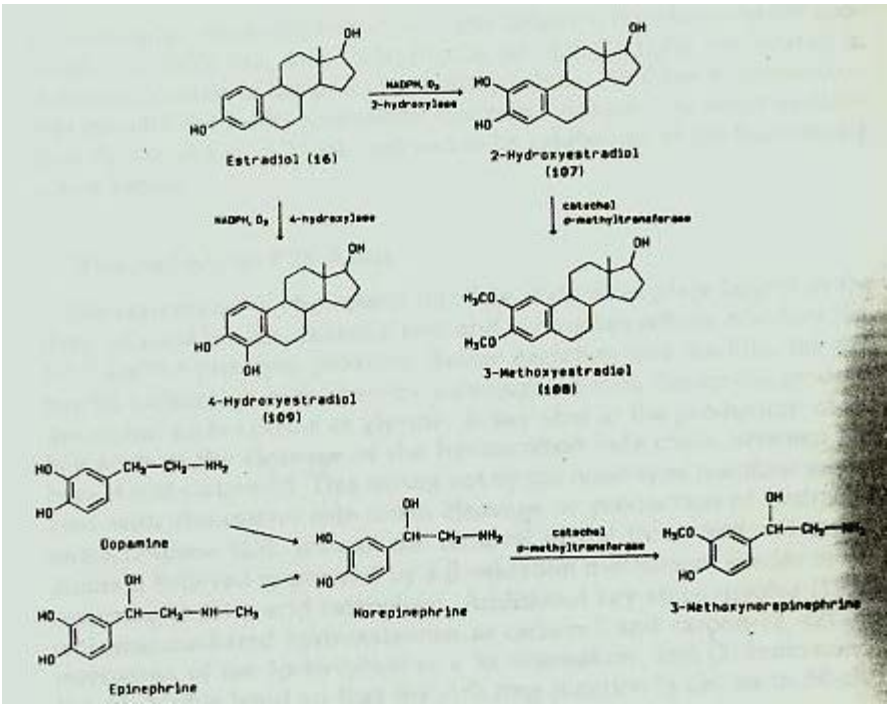
همهٔ استروژن‌ها استروییدهای ۱۸ کربنه‌اند. این هورمون‌ها در جنس ماده در تخمدان‌ها (در فولیکول، همچنین جسم زرد) و جفت جنینی ساخته می‌شوند. در مردان، بیضه‌ها در بعضی شرایط استرادیول تولید می‌کنند. در هر دو گروه مردان و زنان بخش قشری غدهٔ فوق‌کلیوی توانایی تولید مقداری استرون را از آندروست- ۴- این- ۳ و ۱۷- دی‌اُن دارد. استروژن‌ها در انسان به طریق زیر مشخص می‌شوند:

۱. از دست دادن کربن ۱۹
۲. حلقهٔ آروماتیک A
۳. عدم حضور زنجیرهٔ جانبی ۲ کربنه روی کربن ۱۷
۴. حضور یک اکسیژن فعال در کربن‌های ۳ و ۱۷، و به شکل استریول حضور اکسیژن سومی در کربن شمارهٔ ۱۶.

لازم است بدانیم فعالیت استروژنی محدود به ساختار استروییدها نیست و ترکیباتی مانند دی‌اتیل استیل بسترول (شکل ۹.۸) فعالیت قوی استروژنی دارند. استروییدهای طبیعی و اصلی با فعالیت استروژنی عبارت‌اند از استرا- ۳ و ۱۷- بتا- دی‌اُل، استرا- ۳ و ۱- آلفا- ۱۷- بتا- تری‌اُل (۱۰۶)، و استرون (۱۰۴) (شکل ۲۱.۸). مسیرهای متابولیکی متعددی برای تبدیل آندروست- ۴- ان- ۳ و ۱۷- دی‌ان (۲۵) یا تستوسترون به استروژن‌ها در شکل ۲۱.۸ خلاصه شده است. یک وجه منحصر به فرد این تبدیل، از دست دادن کربن ۱۹ است. حاملگی در انسان با افزایش بسیار زیاد تولید پروژسترون و استروژن مشخص می‌گردد. برعکس، در زن غیرحامله، استروژن فعال و اصلی حاملگی استریول است. افزایش تولید پروژسترون فقط در جفت اتفاق می‌افتد، در حالی که تولید استریول وابسته به فعالیت هم‌زمان و با هم جفت و غدهٔ فوق‌کلیوی جنین و کبد است.

نقش مهم غدهٔ آدرنال جنین منبع دی‌هیدرواپی آندروسترون سولفات (DHEA sulfat) است که پیش‌ساز استریول در جفت و مادر عمل می‌کند. نمای جدیدی از متابولیسم استروژن اخیراً کشف شده که در آن استرادیول- ۱۷- بتا ممکن است با بافت مغز بر کربن‌های ۲ و ۴ هیدروکسیله شود و خانواده‌ای از استروییدهایی با نیمهٔ هیدروکسیله فنلی به‌وجود آورد. این استروییدها به کاتکول استروژن‌ها معروف‌اند، زیرا ساختمان آن‌ها در حلقهٔ A به کاتکول آمین‌ها، اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین شباهت دارد.

شکل ۲۲.۸ مسیرهای شناخته شدهٔ متابولیسم برای تولید و تجزیهٔ کاتکول استروژن‌ها را خلاصه کرده است.



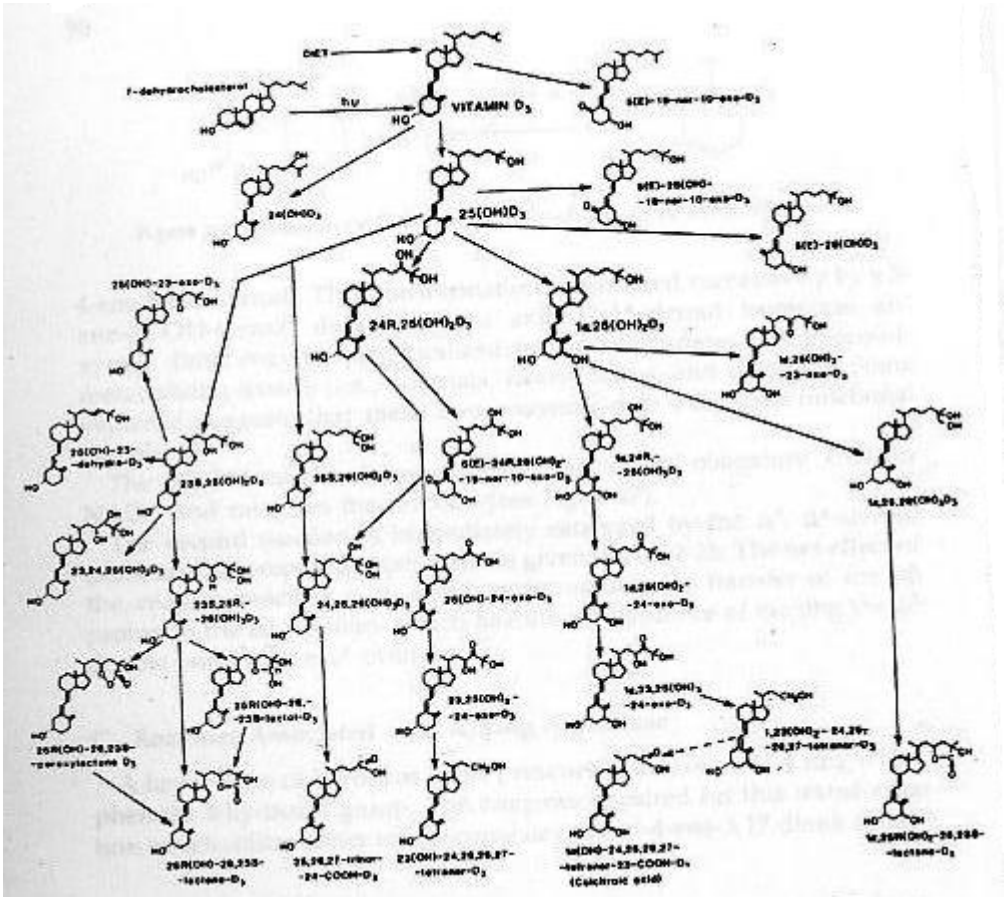

**شکل ۲۲.۸** مسیر متابولیکی بیوسنتز کاتکول استروژن

## ۹.۸ بیوسنتز متابولیست‌های ویتامین D

ویتامین $D_3$ از نظر ساختار شیمیایی وابستگی نزدیکی به هورمون‌های استروییدی کلاسیک دارد. از نظر تکنیکی این ویتامین استروییدی است که در آن پیوند بین کربن‌های ۹ و ۱۰ شکسته و حلقهٔ B باز شده و تنها حلقه‌های A، C و D دست نخورده مانده‌اند. استروییدهای ویتامین D چندین خانواده نظیر $VitD_1$، $VitD_2$، $VitD_3$ دارند که وجه تفریق آن‌ها ساختار زنجیرهٔ جانبی شبه‌استروییدی آن‌هاست.

اگر زنجیرهٔ جانبی با زنجیرهٔ جانبی کلسترول یکسان باشد، آن ساختار در خانوادهٔ $VitD_3$ قرار می‌گیرد. $VitD_3$ را می‌توان مستقیماً خوراکی و یا به صورت فتوشیمیایی توسط نور خورشید از پیش‌ساز آن یعنی ۷- دهیدرو کلسترول موجود در پوست تأمین

کرد (شکل ۲۳.۸).




**شکل ۲۳.۸** مسیر متابولیکی متابولیسم ویتامین $D_3$

همان‌گونه که در شکل ۲۳.۸ می‌بینید، $VitD_3$ توانایی متابولیزه شدن به متابولیست‌های دختر خود را دارد. شکل‌های هورمونی فعال که طیف پاسخ‌های بیولوژی مرتبط با $VitD_3$اند، عبارت‌اند از ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی $VitD_3$ و ۲۴ و ۲۵ دی‌هیدروکسی $VitD_3$. ویتامین موجود در خون به صورت ۲۵ هیدروکسی $VitD_3$ است. آنزیم‌هایی که $VitD_3$ را به ۲۵ هیدروکسی $VitD_3$ تبدیل می‌کنند در میتوکندری

قرار دارند، در حالی که آنزیم‌های کلیوی که تبدیل ۲۵- هیدروکسی $VitD_3$ را به ۱ و ۲۵- دی‌هیدروکسی $VitD_3$ و ۲۴ و ۲۵- هیدروکسی $VitD_3$ کاتالیز می‌کنند، در میتوکندری توبول‌های پروکسیمال کلیوی قرار دارند. هر سه آنزیم حاوی سیتوکروم P-۴۵۰ اکسیداز با عملکرد مخلوط است. عقیده بر این است که متابولیست‌های دیگری که در شکل ۲۳.۸ نشان داده شده کاتابولیت فرم‌های فعال هورمونی‌اند.

## ۱۰.۸ بیوسنتز اسیدهای صفراوی

تبدیل کلسترول به اسیدهای صفراوی به مقدار زیادی در کبد اتفاق می‌افتد. در اغلب پستانداران کولیک اسید و کنوداکسی کولیک اسید (شکل ۹.۸) محصولات اصلی‌اند. قبل از ترشح آن‌ها به صفرا کربن ۲۴ کربوکسیل هر دو استروییید به گروه اسید آمینه‌های تائورین یا گلیسین متصل می‌شود. مرحلهٔ کلیدی تولید اسیدهای صفراوی جدایی زنجیرهٔ جانبی هیدروکربن بین کربن ۲۴ و ۲۵ است. این محل با واکنش‌های نوع لیاز که شکسته شدن زنجیرهٔ جانبی کلسترول یا تولید آندورست ۳ و ۱۷- دی‌ان را در پی دارد انجام نمی‌شود. عقیده بر است که حذف سه کربن انتهایی شبیه B اکسیداسیون اسیدهای چرب در اینجا اتفاق می‌افتد. مراحل کلیدی و اضافی عبارت‌اند از:

۱. هیدروکسیلاسیون با واسطهٔ میکروزوم در کربن ۷و۱۲

۲. اپیمریزاسیون ۳- بتا- هیدروکسیل به موقعیت ۳- آلفا

۳. احیای پیوند دوگانهٔ $\Delta^5$ به‌طوری که اتصال حلقه‌های A:B به‌صورت Cis درآید، مانند حالتی که ۵- بتا- کلستان دیده می‌شود (شکل ۵.۸).

## ۱۱.۸ کاتابولیسم و ترشح هورمون‌های استروییدی

### ۱.۱۱.۸ نظریه‌های عمومی

صورت فعال هورمونی اغلب استروییدها عموماً به‌صورت مولکول‌هایی است که از غدد اندوکرین آزاد و به شکل روش‌مند به بافت‌های هدف منتقل می‌شود. بافت هدف بافتی است دارای گیرنده که اجازهٔ متراکم شدن استروییدها در بافت هدف را بر خلاف شیب غلظت آن‌ها می‌دهد. این عمل موجب تولید پاسخ مناسب بیولوژی در آن بافت

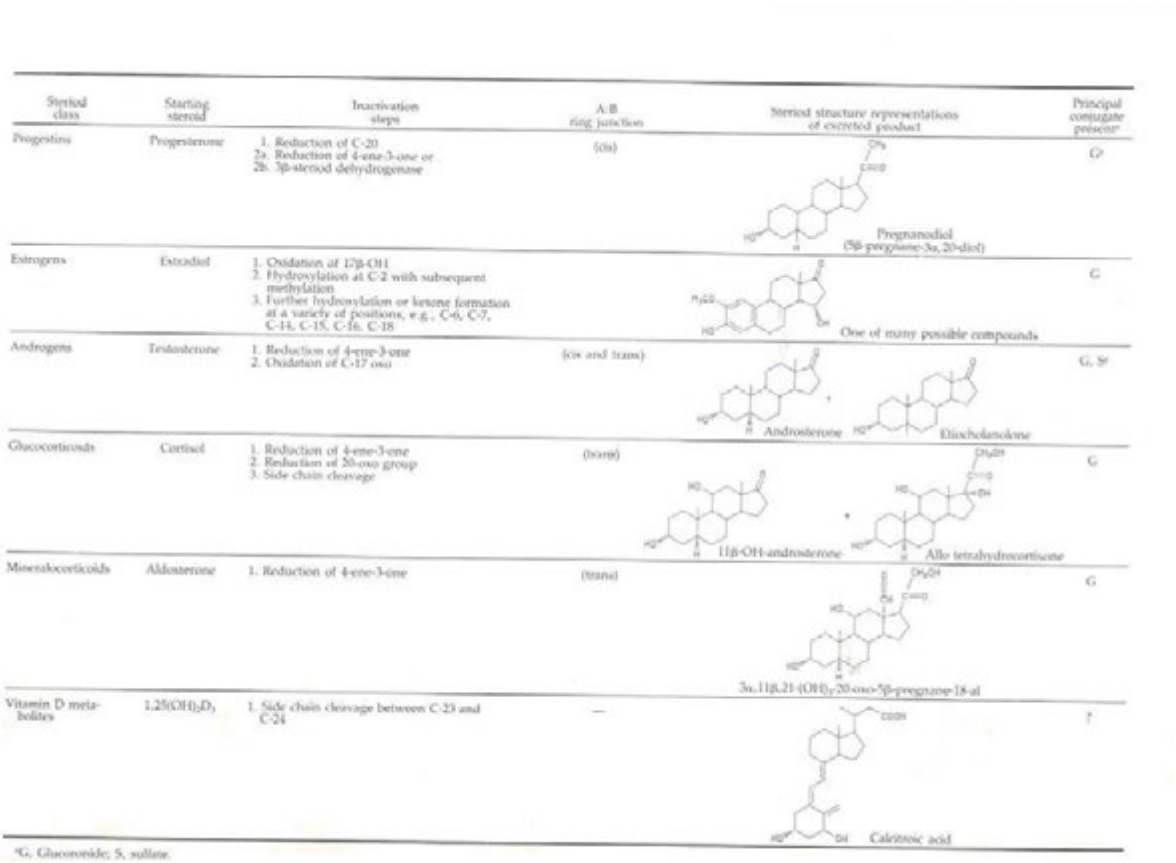
هدف به استروییدهای مورد بحث می‌شود. بنابراین، یافته‌های کلیدی در مورد توانایی بافت هدف در پیوند با هورمون استروییدی غلظت واقعی هورمون در خون است. غلظت استرویید در پلاسما در هر زمان مشخص به سه عامل بستگی دارد:

- سرعت بیوسنتز استرویید و ورود آن به محیط بدن
- سرعت غیرفعال شدن بیولوژی استرویید با کاتابولیسم و حذف از محیط بدن
- قدرت اتصال استرویید به پروتئین‌های حمل‌کننده در پلاسما.

### ۲.۱۱.۸ غیرفعال‌سازی هورمون‌های استروییدی

هورمون‌های استروییدی ترکیبات هیدروفوب‌اند و بسیاری از سازوکارهای کاتابولیک نه تنها باعث غیرفعال شدن هورمون استرویید می‌شوند- همانند کاهش قابل توجه تمایل آن به گیرندهٔ خود- بلکه مولکول استرویید را هیدروفیلیک‌تر می‌کنند. در نتیجه موجب حلالیت بیشتر آن در آب می‌شوند. واکنش‌های کاتابولیک منحصراً در کبد روی نمی‌دهند و ماهیت احیاکننده دارند. افزایش حلالیت در آب بر اثر اتصال استروییدها به سولفات‌ها یا گلوکورونیدها روی می‌دهد. این استروییدهای متصل شده در مقادیر زیاد در ادرار ترشح می‌شوند.

شکل ۲۴.۸ شش گروه استروییدها را نشان می‌دهد که بعضی از آن‌ها صورت‌های ترشحی این هورمون‌هایند. صورت‌های ترشحی، صورت‌های مخلوط پلی‌هیدروکسیل و گلوکورونیدها یا سولفات‌اند. آنزیم سولفوکنیاز همانند کبد در جفت، بیضه‌ها، و بخش قشری غدهٔ آدرنال هم وجود دارد. این آنزیم‌ها سولفات فعال یا فسفوآدنوزیل فسفوسولفات را به صورت سوبسترا استفاده می‌کنند و واکنش‌های شکل ۲۵.۸ را کاتالیز می‌کنند.



| Steroid class | Starting steroid | Inactivation steps | A:B ring junction | Steroid structure representations of excreted product | Principal conjugate precursor |
|---|---|---|---|---|---|
| Progestins | Progesterone | 1. Reduction of C-20<br>2a. Reduction of 4-ene-3-one or<br>2b. 3β-steroid dehydrogenase | (cis) | Pregnanediol (5β-pregnane-3α,20-diol) | G[a] |
| Estrogens | Estradiol | 1. Oxidation of 17β-OH<br>2. Hydroxylation at C-2 with subsequent methylation<br>3. Further hydroxylation or ketone formation at a variety of positions, e.g., C-6, C-7, C-14, C-15, C-16, C-18 | | One of many possible compounds | G |
| Androgens | Testosterone | 1. Reduction of 4-ene-3-one<br>2. Oxidation of C-17 oxo | (cis and trans) | Androsterone + Etiocholanolone | G, S[a] |
| Glucocorticoids | Cortisol | 1. Reduction of 4-ene-3-one<br>2. Reduction of 20-oxo group<br>3. Side chain cleavage | (trans) | 11β-OH-androsterone + Allo tetrahydrocortisone | G |
| Mineralocorticoids | Aldosterone | 1. Reduction of 4-ene-3-one | (trans) | 3α,11β,21-$(OH)_3$-20-oxo-5β-pregnane-18-al | G |
| Vitamin D metabolites | $1,25(OH)_2D_3$ | 1. Side chain cleavage between C-23 and C-24 | — | Calcitroic acid | ? |

[a]G, Glucuronide; S, sulfate.

**شکل ۲۴.۸** راه‌های ترشح هورمون‌های استروییدی

گلوکوروسیل ترانسفراز که در میکروزوم‌های کبد حضور دارد، یوریدین فسفوگلوکورنیک اسید (UDPCA) را به صورت سوبسترا استفاده و واکنش زیر را کاتالیز می‌کند.

$$\text{UDPCA} + \text{Strol} \rightarrow \text{Stroid glucuronide} + \text{UDP}$$

a) $SO_4^{2-} + ATP \xrightarrow[\text{Sulfurylase}]{ATP}$ APS (adenosine 5′-phosphate) + pyrophosphate

b) $APS + ATP \xrightarrow{APSKinase} PAPS + ADP$

c) PAPS + Steroid−OH $\longrightarrow$ steroid −O−SO3- + H+ + PAP ( 3′, 5′−phosphoadenosine)

**شکل ۲۵.۸** مراحل آنزیمی دخیل در تولید سولفات فعال (PAPS)

### ۳.۱۱.۸ اندازه‌گیری سرعت ترشح و کلیرانس متابولیک (MCR)

غلظت پلاسمایی استرویید‌ها با تبادل بین بیوسنتز و غیر فعال شدن بیولوژی آن‌ها تعیین می‌شود. با دسترسی آسان به استرویید‌های نشان‌دار شده با مواد رادیواکتیو طراحی تکنیک‌های تجزیهٔ جزء به جزء امکان‌پذیر شده است. این تکنیک‌ها تعیین سرعت ترشح استرویید همچنین میزان ناپدید شدن آن‌ها از پلاسما را میسر می‌سازند.

سرعت کلیرانس متابولیک استرویید (MCR) یعنی سرعتی که در آن استرویید به‌صورت غیر قابل برگشت از طریق غیر فعال شدن حذف می‌شود. MCR در استرویید‌ها حدود جریان پلاسما در کبد را نشان می‌دهد که این میزان ۱۵۰۰ لیتر در روز است. جدول ۴.۸، غلظت در خون، سرعت ترشح، و سرعت کلیرانس متابولیک تعدادی از هورمون‌های مهم استرویید را خلاصه کرده است. این اطلاعات بر تداخل پیچیده بین بیوسنتز و تجزیه تأکید دارند. این امر به موجود زنده اجازه می‌دهد غلظت خونی این عوامل هورمونی قوی را تنظیم کند.

| Steroid | Secretion rate (mg/day) | | Plasma concentration (μg/100 ml) | | MCR (liters plasma/day) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Men | Women | Men | Women | Men | Women |
| ortisol | 20 | 17 | 12 | | 200 | |
| eoxycorticosterone (DOC) | 0.24 | 0.5 | 0.024 | | | |
| dosterone | 0.19 | 0.14 | 0.0068 | | | 1630 |
| egnenolone | 9 | | | | 1050 | |
| ogesterone | 0.6 | 2.9 | 0.03 | 0.14, 1.05 | 2920 | |
| stosterone | 6.9 | 0.35 | 0.7 | 0.05 | 980 | 760 |
| -Dihydrotestosterone (DHT) | 0.32 | 0.075 | | | 500 | |
| ndrost-4-ene-3,17-dione | 1.9 | 3.4 | 0.08 | 0.2 | 2300 | |
| ehydroepiandrosterone (DHEA) | 3.0 | 0.7 | 0.50 | 0.48 | 950 | |
| ehydroepiandrosterone sulfate (DHEA) | 15 | 10 | | | | |
| trone | 0.11 | 0.11 (FP)[b]<br>0.15 (LP) | 0.036 | 0.004 (FP)<br>0.015 (Ov) | 2300 | 1750 |
| trone sulfate | 0.077 | 0.10 (FP) | 0.072 | 0.05 (FP)<br>0.31 (Ov)<br>0.22 ($LP_2$) | 167 | 146 |
| tradiol-17β | 0.06 | 0.12 (FP)<br>0.20 (LP) | 0.0023 | 0.003 (FP)<br>0.057 (Ov)<br>0.04 ($LP_2$) | 1700 | 1055 |

**جدول ۴.۸** میانگین میزان ترشح، غلظت پلاسما، و میزان کلیرانس متابولیکی تعدادی از استروییدها

# فصل ۹
# هورمون‌های جنسی

## ۱.۹ مقدمه

فیزیولوژی آندوکرین جنس نر و آثار متقابل چندین هورمون همراه با تعیین جنسیت، نمو جنین، متعاقب آن تولد، رشد، و بلوغ جنسی نمونهٔ دیگری از اثر تمایز آندوکرینی است. عملکرد آن به تداخل عمل پیام‌های هورمونی و عصبی، میان سیستم عصبی مرکزی، هیپوتالاموس، هیپوفیز، و بیضه‌ها وابسته است. دو عمل اصلی بیضه‌ها تولید هورمون استروئیدی و گامت‌زایی است.

هورمون‌های مردانه عبارت‌اند از گونادوتروپین‌های (LH و FSH) تولیدشده توسط هیپوفیز قدامی و هورمون‌های استروئیدی آندروژنی (تستوسترون، آندرواستن دیون، دی‌هیدرواپی آندروسترون، و ۵آلفا– دی‌هیدروتستوسترون) تولیدشده توسط گونادها. همچنین، هورمون‌های استروئیدی زنانه (استرادیول و استرون) در مردان در شرایط گزینشی خاص نقش مهمی دارند.

در این فصل، بیولوژی و بیوشیمی آندروژن‌ها و گنادوتروپین‌ها را در مردان بررسی می‌کنیم.

## ۳.۹ ویژگی‌های مردان

مردان و زنان در مرحلهٔ اولیهٔ جنینی از لحاظ ریخت‌شناسی همسان‌اند. پس از مرحلهٔ تمایز جنسی (طی پنجمین و ششمین هفتهٔ نمو جنینی)، در نتیجهٔ بیان اطلاعات ژنتیکی

موجود در کروموزوم‌های XY (مردان) یا XX (زنان)، گونـاد تمایزنیافتـه در مـردان بـه بیضه‌ها و در زنان به تخمدان‌ها تمایز می‌یابند.

بیضه‌های مردان تولید و رهاسازی یاختهٔ زایشی (اسپرام‌زایی) و بـه همـان انـدازه بیوسنتز و ترشح هورمون استروئیدی آندروژنی کلیدی تستوسترون را انجـام مـی‌دهنـد. این هورمون و دیگر هورمـون‌هـای تولیدشـده از آن در تمـایز و نگهـداری بافـت‌هـای زایشی لازم جهت تداوم گونـه‌هـا، رشـد، و نگهـداری صـفات ثانویـهٔ جنسـی، و آثـار آنابولیکی رشد عضلات اسکلتی و رشد اسکلت نقش ویژه‌ای دارند.

از لحاظ جنسی مردان دارای صفات جنسی زیرند:

۱. ترکیب و ساختار کروموزمی
۲. گونادها که از لحاظ عملکرد و ساختاری بیضه‌هایند
۳. تولید متوازن آندروژن در مقادیر مناسب
۴. اندام‌های جنسی خارجی و داخلی متناسب با مردان
۵. درآمدن به‌صورت مرد
۶. خودپذیری نقش مرد.

بنابراین، هویت جنسی مردان خلاصه‌ای از چهار خصوصیت ژنتیکی مشـخص و دو ویژگی فیزیولوژیکی از نقش جنس و درآمدن جنس است. مطالعات مک‌ویـن نقـش کلیدی آندروژن‌ها، همچنین استروژن‌ها را در نمو جنینی و پس از تولد در رشد جنسـی مغز نشان می‌دهد. همچنین، در گونه‌هـای خـاص مـردان آنـدروژن‌هـا در شـکل‌گیـری الگوهای رفتاری آمیزشی نقش کلیدی دارند. در جدول ۹ تا۱۰ هورمـون مربـوط به نمو و تولید مثل مردان فهرست شده‌است.

## ۴.۹ آندروژن‌ها

آندروژن‌ها هورمون‌های استروئیدی‌اند که تمایز و بلـوغ انـدام‌هـای تناسـلی نـر، بـروز صفات ثانویهٔ جنسی، و تظاهرات رفتاری مطابق با نقش مردانگی را موجب مـی‌شـوند. دو هورمـون اسـتروئیدی بسـیار مهـم در جـنس نـر بـالغ تستوسـترون و ۵آلفـا–دی‌هیدروتستوسترون‌اند. ساختار این ترکیبات در شکل نشان داده شده است.

بدیهی است آندروژن‌های تولیدشده استروئیدهایی ۱۹کربنه‌اند. تستوسترون آندروژن اصلی جنس نر است که در بیضه‌ها تولید و ترشح می‌شود. مواد حدواسط آندروژنی در غلظت کم ترشح می‌شوند، مانند آندرواستن دیون و آندروستان -۳ بتا،۱۷- دی اُل. در جدول مقادیر ترشحی، سطوح پلاسمایی، همچنین میزان دفع متابولیکی استروئیدهای اصلی در جنس نر خلاصه شده‌اند.

راه شیمیایی تولید آندروژن در فصل ۸ بررسی شده است. شکست زنجیرهٔ جانبی کلسترول در میتوکندری سلول‌های لیدیک صورت می‌گیرد. تبدیل پرگننولون به تستوسترون نیازمند پنج واکنش آنزیمی است که به دو راه موازی تقسیم می‌شود: یکی از طریق ۱۷-OH- پرگننولون، به عنوان راه $\Delta^5$؛ و دیگری از طریق راه ۱۷-OH- پروژسترون به عنوان راه $\Delta^4$. همهٔ این واکنش‌ها در قسمت میروزومال سلول صورت می‌گیرند.

اعتقاد بر این است که شکل فعال هورمون تستوسترون در مردان دی‌هیدروتستوسترون (5α -DHT) باشد. جایگاه اصلی تولید آن در پروستات است. اما شواهدی از تولید آن در بیضه‌ها و پوست و غدد تحت فکی نیز وجود دارد. احیای تستوسترون به DHT توسط آنزیم Δ-۳- کتواستروئید - ۵آلفا اکسیدو ردوکتاز کنترل می‌شود، که این آنزیم به کوفاکتور NADPH نیازمند است. این آنزیم به غشاهای میکروزومی همچنین غشاهای هستهٔ غدهٔ پروستات وابسته است. بنابراین، DHT مانند اکثر هورمون‌های استروئیدی هم‌رده‌اش به‌طور سیستماتیک به بافت‌های هدف منتقل نمی‌شود، بلکه به‌صورت درون‌سلولی در جایگاه‌های عمل تولید می‌شود. تستوسترون در بدن موجود زنده در دو مسیر کاتابولیز می‌شود: یک مسیر به ۱۷- کتواستروئیدها در کبد، و دیگری در تولید آندرواستان دیول‌ها و آندرواستان تری اُل‌ها در بافت‌های هدف.

در کبد، تستوسترون به دو ترکیب ۱۷- کتوی آندرواسترون و اتیوکولا نئولون تبدیل می‌شود، که به‌نوبهٔ خود به گلوکورونیک اسید یا سولفات جهت محلول‌شدن در آب و دفع از ادرار متصل می‌شوند.

پاسخ‌های بیولوژیکی آندروژن‌ها به چهار دسته تقسیم می‌شوند (جدول ):

۱. آغاز رشد یا اثر آندروژنی بر مجرای تناسلی

۲. تحریک یا اثر آنابولیکی بر وزن بدن (ماهیچهٔ اسکلتی) و تعادل نیتروژن
۳. بروز صفات ثانویهٔ جنسی نر
۴. فعل و انفعالات سیستم اعصاب مرکزی و مغز.

بدیهی است که هر دوی تستوسترون و DHT آندروژن‌های اصلی و غالب‌اند، اما دربارهٔ امکان اینکه کدام استروئید در کدام بافت از توزیع بافتی ردوکتاز است مطالعهٔ جامعی لازم است.

آثار آندروژن‌ها بر مغز و سیستم عصبی پیچیده است. عقیده بر این است که به‌صورت متابولیسم تستوسترون بهDHT و همین‌طور استرادیول نمود می‌یابد. ۵ آلفا–ردوکتاز در هیپوتالاموس، مغزمیانی، آمیگدال (بادامک)، هیپوکامپ، مخچه، و کورتکس مغزی وجود دارد.

چون هنوز عمل خاصی از DHT در یک محل خاص مشخص‌نشده، تصور بر این است که ممکن است نقش اصلی را در نمو مغز و شروع بلوغ ایفا نماید. به‌علاوه، تستوسترون، نه DHT، می‌تواند در نورون‌های خاصی توسط آروماتیزه‌شدن به استرادیول تبدیل شود.

### ۱.۴.۹ گروه‌های هورمون‌های استروئیدی

در سیستم‌های پستانداران ۶ خانواده از هورمون‌های استروئیدی وجود دارند که براساس ساختمان و خواص بیولوژیکی تقسیم می‌شوند و عبارت‌اند از استروژن‌ها (استروئیدهای جنس ماده)، آندروژن‌ها (استروتیدهای جنس نر)، پروژستین‌ها، مینرالوکورتیکوئیدها، گلوکوکورتیکوئیدها، و ویتامین D همراه با متابولیت‌های آن. همچنین، اسیدهای صفراوی از نظر ساختمانی وابسته به کلسترول‌اند، بنابراین عضو هفتم خانوادهٔ استروئیدها را تشکیل می‌دهند. همهٔ این استروئیدها از نظر بیولوژیکی از کلسترول به‌دست آمده‌اند. اطلاعات کامل دربارهٔ این هورمون‌ها در فصل ۸ آمده است.

## ۵.۹ استروژن‌ها

مقادیر محدودی از استرادیول و استرون در جنس نر وجود دارد (جدول ). حدود ۱۰–۲۰درصد از این هورمون‌ها در بیضه‌ها تولید می‌شوند. مابقی در انواعی از بافت‌های اندوکرینی شامل مغز، کبد، چربی، و پوست تولید می‌شوند. همهٔ این بافت‌ها از مقادیر کمی سیتوکروم P-۴۵۰ آروماتاز لازم جهت تبدیل آندروژن‌ها به استروژن‌ها برخوردارند (شکل ). به استثنای آثار تستوسترون در مغز مردان، نقش بیولوژیکی استروژون در جنس نر به خوبی مشخص نشده‌است.

## ۶.۹ گلبولین متصل‌شونده به هورمون‌های استروئیدی

به دنبال ترشح هورمون‌های استروئیدی از بافت منبع، همهٔ این هورمون‌ها به یک یا چند پروتئین پلاسمایی اتصال می‌یابند. در استروئیدهای جنسی یک پروتئین پلاسمایی بتا– گلوبین وجود دارد که جهت انتقال هم آندروژن‌ها و هم استروژن‌های گزینش‌شده به‌خدمت گرفته می‌شوند. این پروتئین که گلبولین متصل‌شونده به هورمون‌های استروئیدی (SHBG) نامیده می‌شود، جداسازی و تخلیص می‌شود و گلیکوپروتئینی با وزن مولکولی ۹۴۰۰۰ دالتون دارد. SHBG میل اتصالی زیادی به ۱۷ بتا– هیدروکسیل دارد. از این‌رو، به تستوسترون،DHT، استرادیول، با میل اتصالی بالا ($K_d$=1-5 $10^{-10}$M) اتصال می‌یابد. اما SHBG به پروژسترون یا کورتیزول متصل نمی‌شود. SHBG در کبد ساخته می‌شود و سطوح پلاسمایی‌اش (که در زنان طبیعی دو برابر مردان است) در بارداری و هیپرتیروئیدیسم (پرکاری غدهٔ تیروئید) افزایش می‌یابد.

اعمال SHBG هنوز شناخته نشده‌اند. هرچند لیگاندهایش محلول در آب‌اند، ولی به معنای انحلال‌پذیری SHBG تلقی نمی‌شوند. همچنین، اعتقاد بر این است که SHBG به‌طور مستقیم به سبک و شیوهٔ آندروژن یا استروژن‌ها عمل می‌نماید. برخی بر این باورند که عمل مهم SHBG فراهم‌نمودن «مخزن» اتصال هورمونی است که به‌طور مؤثری موجب سقوط نوسانات غلظت آزاد آن هورمون می‌شود. به دلیل شباهت جایگاه‌های متصل‌شوندهٔ لیگاند روی SHBG و گیرنده‌های استروژن و آندروژن مختلف، نظریه‌ای وجود دارد که پروتئین‌های پلاسمایی متصل‌شوندهٔ استروئید ممکن

است پیش‌سازهایی از گیرنده‌های سلولی اندام هدف را عرضه کنند.

## ۷.۹ هورمون‌های پپتیدی

### ۱.۷.۹ گنادوتروپین‌ها

هر دو هورمون FSH و LH در هیپوفیز قدامی ترشح می‌شوند. آزادشدن این دو هورمون به‌طرز پیچیده‌ای با هورمون آزادکنندهٔ گونادوتروپین، سطح هورمون‌های استروئیدی خون را کنترل می‌کند. نقش دیگر فاکتورها هنوز مشخص نیست.

#### *الف) هورمون LH*

تولید و ترشح تستوسترون از سلول‌های لایدیگ (بینابینی) در جنس نر بالغ توسط LH و در جنین جنس نر در حال رشد توسط هورمون گونادوتروپین جفتی (HCG) کنترل می‌گردد. ترشح LH متقابلاً با سطوح تستوسترون و استرادیول در خون مرتبط است. اعمال LH بر سلول‌های لایدیگ جهت القای تستوسترون عبارت‌اند از میان‌کنش با گیرندهٔ غشایی که تولید cAMP را تحریک می‌نماید. و این به‌نوبهٔ خود مسیر شکست زنجیرهٔ جانبی کلسترول را فعال می‌نماید. سازوکار مشابه جهت عمل LH در جسم زرد جنس ماده و در هر دو جنس نر و ماده در کورتکس غدهٔ فوق‌کلیوی و درست در جایی است که ACTH تولید گلوکوکورتیکوئیدها را القا می‌نماید.

#### *ب) هورمون محرک فولیکول*

FSH درجنس نر همراه با تستوسترون در زمان بلوغ جهت آغاز تولید اسپرم بر سلول‌های سرتولی لولهٔ منی‌ساز اثر می‌کند. در موش صحرایی، روند تمایزی اپی‌تلیوم زایشی مشخص شده‌است. تستوسترون به تنهایی تولید اسپرم را به‌صورت دایمی حفظ می‌کند. FSH با گیرندهٔ غشایی واقع در سلول‌های سرتولی میان‌کنش دارد و حاصل این همکاری افزایش cAMP است. این به‌نوبهٔ خود روندهای متابولیکی اضافی مربوط به اسپرماتوژنز را القا می‌نماید.

### ج) هورمون آزادکنندهٔ گونادوتروپین (GnRH)

ترشح گونادوتروپین‌های FSH، LH از بخش قدامی هیپوفیز، وابسته به سیستم اعصاب مرکزی با واسطهٔ هیپوتالاموس است که هورمون آزادکنندهٔ گونادوتروپین (GnRH) را آزاد می‌نمایند. GnRH دکاپپتیدی با C – ترمینال گلایسین آمید و N– ترمینال باقیماندهٔ پیروگلوتامیل است. GnRH در هیپوتالاموس آزاد می‌شود و ترشح و رهاسازی LH یا FSH را از هیپوفیز قدامی القا می‌نماید.

### Inhibin ۲.۷.۹

شواهدی وجودی دارد که نشان می‌دهد ترشح FSH از هیپوفیز قدامی را نه تنها استروئیدهای گونادی کنترل می‌کنند، بلکه هورمون پروتئینی‌ای به نام Inhibin نیز نقش دارد. Inhibin پروتئین مترشحه از فولیکول‌های تخمدان زنان و سلول‌های سرتولی مردان است که بازخوردهایی در هیپوتالاموس و هیپوفیز جهت کاهش ترشح FSH دارد.

آر. گویلِمین، اچ. نِیل، و همکاران ساختار Inhibin را به روش کاربرد DNA نوترکیب برای mRNA به‌دست‌آمده از مایع فولیکولی خوک مشخص کردند. Inhibin از دو زیرواحد متفاوت تشکیل شده‌است: زیرواحد $\alpha$ دارای ۱۳۴ باقیماندهٔ آمینواسیدی (MW=18000 Da) و زیرواحد β دارای ۱۶ باقیماندهٔ آمینواسیدی (دالتون MW=۱۴۰۰۰) است (شکل ). زیرواحدهای آلفا و بتا به ترتیب دارای ۷و۹ باقیماندهٔ سیستئین‌اند. آرایش این باقیمانده‌ها نشان می‌دهد که هردوی زیرواحدها دارای توزیع مشابهی از باقیمانده‌های سیستئینی‌اند. با این اوصاف، احتمال دارد که این زیرواحدها از ژن اجدادی مشترکی مشتق شده‌باشند.

هر دو زیرواحدهای Inhibin از گونه‌های پروهورمونی پیش‌نیازی مشتق شده‌اند. بنابراین، زیرواحد آلفا در نسخه‌برداری اولیه ۳۶۴ آمینواسید دارد، درحالی‌که در نسخه‌برداری اولیه زیرواحد بتا ۴۲۶ آمینواسید داراست. هردو زیرواحدهای آلفا و بتا در انتهای پایانهٔ کربوکسیلی گونه‌های پروهورمونی مربوط قرار دارند. هر زیرواحد در ابتدا دارای ۲ (درآلفا) یا ۵ (دربتا) آرژنین است که به منظور رهایی پروتئولیتیکی زیرواحدها تشکیل جایگاه‌های شکاف می‌دهند. مشخص شده که زیرواحدهای $\alpha$و β از لحاظ

بیولوژیکی وقتی با پل‌های دی‌سولفیدی به هم متصل می‌گردند از لحاظ بیولوژیکی Inhibin فعال را تشکیل می‌دهند. پیشنهاد شده که ساختارشان شباهت زیادی به ایمونوگلبولین‌ها دارد تا به هورمون‌های گلیکوپروتئین دیمر TSH، FSH یا LH.

شباهت ساختاری میان توالی آمِینواسیدی Inhibin و توالی آمینواسیدی اولیهٔ فاکتور-β رشد انسان (TGF-B) کاملاً اعجاب‌انگیز است. هم اندازهٔ پپتیدشان و هم توزیع (وجود) ۹ باقیماندهٔ سیستئین تشابه بسیار زیادی را می‌رسانند؛ همچنین، ۳۳ باقیماندهٔ زیرواحد βی Inhibin با TGF – B یکسان‌اند. از این لحاظ، مشخص نیست که چرا باید چنین پروتئین‌های مشابهی در فعالیت‌های ظاهراً نامرتبط به کار گمارده شوند. مقایسهٔ فعالیت‌های فاکتور تغییر رشد با اعمال Inhibin، کنترل‌کنندهٔ رشد پاراکرین یا اوتوکرین در بافت‌های گونادی همچنین کنترل‌کنندهٔ ترشح FSH است.

### ۳.۷.۹ پرولاکتین

مقدار هورمون هیپوفیز قدامی پرولاکتین (PRL) در خون مردان تنها اندکی کمتر از زنان است. اثر بیولوژیکی PRL در مردان هنوز ناشناخته مانده است. به‌هرحال، ترشح PRL تحت شرایط کمبود آندروژن کاهش می‌یابد. مشخص شده که گیرنده‌های PRL روی غشای پلاسمایی سلول‌های لایدیگ قرار دارند و PRL عمل تحریک‌کنندگی LH را بر سنتز استروئید افزایش می‌دهد. برخی شواهد نشان می‌دهند به منظور افزایش غلظت گیرنده‌های آندروژن، PRL دارای اعمال مستقیمی بر مجرای تناسلی مردان (به‌ویژه سمینال وزیکول) است.

چندین گزارش از آثار بالینی هایپرپرولاکتینمیا در مردان (معمولاً تومور هِیپوفیز) وجود دارد. علایم عمومی آن عبارت است از آتروفی بیضه‌ای، کاهش سطوح پلاسمایی تستوسترون، و افزایش ناتوانی جنسی. تمام این علایم با برداشته‌شدن تومور رفع می‌شوند.

## ۸.۹ روابط فیزیولوژیکی

### ۱.۸.۹ بلوغ و نمو جنسی

بلوغ از تغییرات آناتومی، فیزیولوژی، و تغییرات آندوکرینی به‌وجود آمده جهت ایجاد توانمندی تولیدمثل جنسی است که بین ۱۰ تا ۱۷ سال در انسان پدید می‌آید. اعتقاد بر این است که مرحلهٔ بلوغ به‌علت پاره‌ای تغییرات در حالت پایدار پیش‌بلوغی سیستم گونادی هیپوفیز صورت می‌گیرد. نظریه‌ای وجود دارد که در سنین بالای ۶ تا ۱۰ سال کاهشی در حساسیت بازخوردی محور هیپوفیز- سیستم اعصاب مرکزی ایجاد می‌گردد. در نتیجه باعث افزایش ترشح GnRH می‌شود که به نوبهٔ خود سبب می‌شود ترشح بالای LH و FSH در مرحلهٔ پیش‌بلوغی به سطوح پایه‌ای کمی برسد. بنابراین، ترشح LH افزایش می‌یابد و به میزان بایستهٔ خود در سن ۱۵ سالگی می‌رسد، در حالی‌که ترشح FSH به کندی صورت می‌گیرد و به مقادیر لازم در سن ۱۷ سالگی می‌رسد. همچنین، در مردان و زنان در حد فاصل بلوغ، متناوباً انفجاری از FSH و LH در مدت خواب دیده می‌شود که علل آن ناشناخته مانده است.

### ۲.۸.۹ محور هیپوتالاموس- هیپوفیز - سلول لایدیگ

محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- سلول لایدیگ به‌صورت شماتیک در شکل آمده است. تولید و ترشح LH در ناحیهٔ قاعده‌ای- میانی هیپوتالاموس کنترل می‌شود. تخریب هسته‌های قوسی (کمانی) مغز منجر به کاهش تولید LH و تستوسترون می‌گردد. نورون‌ها دارای مناطقی‌اند که در سیستم اعصاب مرکزی با سلول‌های هیپوتالاموس تماس برقرار می‌نمایند و کاتکول‌آمین‌ها، آندروفین‌ها، و/ یا دوپامین را ترشح می‌نمایند، که موجب تولید ناگهانی و رهاسازی GnRH به سیستم باب هیپوفیزی می‌گردد. وجود GnRH بر گیرنده‌های خاص غشای سلول موجب رهاسازی LH می‌گردد. LH به‌طور منظم به سلول‌های لایدیگ بیضه‌ها انتقال می‌یابد.

در انسان، تمایز سلول‌های لایدیگ و آغاز ترشح تستوسترون طی هفتهٔ هفدهم از حیات جنین است. طی همین وقفه، فعال‌شدن ترشح LH توسط هیپوفیز جنینی صورت می‌گیرد. پس از تولد سلول‌های لایدیگ به حالت نسبتاً تمایزنیافته‌ای برمی‌گردند تا طی

بلوغ فعال شوند.

القای سنتز تستوسترون بـه واسـطهٔ LH و ترشـح آن، بـه دنبـال اتصـال LH بـه گیرنده‌های ویژهٔ هورمون واقع بر غشاهای خارجی سلول لایدیگ آغاز می‌گردد، کـه بـا تولید cAMP درون‌سلولی همراه است. پرولاکتین از طریق اتصال به غشای سلول‌هـای لایدیگ بر اثر LH در تولید تستوسترون نقش دارد. طی بلـوغ کـه ترشـح LH افـزایش می‌یابد، شواهدی از افزایش در ترشح تستوسترون از سلول‌های لایدیگ وجود دارد.

میزان بیوسنتز و ترشح تستوسترون ارتباط مسـتقیمی بـا سـطوح LH خـون دارد. ترشح گنادوتروپین‌ها با افزایش مقدار استروئیدهای جنسی در خون تقلیل می‌یابد (هـر دوی استروژن‌ها و پروژسترون‌ها) که اتصال‌یافتن‌شان به گیرنده‌هـای اسـتروئیدی را در هیپوتالاموس و هیپوفیز تسهیل می‌نماید. این فراینـد، بـازخورد منفـی بازدارنـده نامیـده می‌شود.

همچنان‌که سطح استروئید جنسی در خون کاهش می‌یابد، مقدار LH نیز افـزایش می‌یابد که این پروسه، فاز برگشت از بازخورد منفـی نامیـده مـی‌شـود. جزئیـات دقیـق سازوکارهای بازخوردی هنوز مشخص نیست، چون هر دوی آندروژن‌ها و استروژن‌هـا تابع متابولیسم در نواحی گزینش‌شدهٔ هیپوتالاموس‌اند. شاید LH متابولیتی از اسـتروئید والدی است که پیام بازخوردی را آغاز می‌نماید. عقیده بر این است که آثار بـازخوردی بر ترشح LH را تأثیرپذیری مقـادیر GnRH آزاد شـده از هیپوتـالاموس و تغییرپـذیری حساسیت سلول‌های ترشح‌کنندهٔ LH هیپوفیز قدامی به GRnH کنترل می‌کنند.

### ۳.۸.۹ محور هیپوتالاموس - هیپوفیز- سلول‌های سرتولی

شکل محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- سلول‌های سرتولی در تصویر آمده است. طی بلوغ، به سبب افزایش ترشح GnRH و FSH هیپوتالاموسی، سلول‌های سرتولی از هـر دو جنبهٔ قابلیت بیوشیمیایی و رشد آناتومیکی سلولی بالغ می‌شوند. بنابراین، سد خونی بیضه (شکل ) طی بلوغ شکل می‌گیرد و سلول‌های سرتولی شماری از اعمـال مهـم را آغاز می‌نماید، از جمله:

۱. تولید پروتئین خاص مانند پروتئین متصل‌شونده به آندروژن (ABP)
۲. تغذیهٔ اسپرم‌های در حال رشد

۳. فاگوسیتوز اسپرم‌های آسیب‌دیده
۴. تولید مایع غنی از پتاسیم و بی‌کربنات جهت انتقال اسپرم بالغ
۵. تولید استرادیول از تستوسترون.

اعمال FSH روی لوله‌های منی‌ساز با اتصال آن به گیرنده‌های خاص واقع بر غشای پلاسمایی خارجی سلول‌های سرتولی آغاز می‌شود که همراه با تولیدcAMP درون‌سلولی است. سازوکارهایی که در آن پروتئین کیناز افزاینده cAMP اعمال سلول‌های سرتولی را کنترل می‌نمایند ناشناخته مانده است.

عقیده بر این است که حلقهٔ بازخوردی منفی از سلول سرتولی به هیپوفیز–هیپوتالاموس در تنظیم ترشح FSH توسط هورمون پروتئینی Inhibin که لازمهٔ تولید در سلول سرتولی است تأثیر دارد. شواهد زیادی از حضور مادهٔ Inhibin مانندی حمایت می‌کنند که پس از برداشت بیضه‌ها ترشح FSH را افزایش می‌دهند. بنابراین، این افزایش در ترشح FSH با تجویز استروژن یا پروژسترون بلوکه می‌شود. از این رو، این حالت از حضور فاکتور تنظیم‌کنندهٔ آندروژنی دیگری حکایت می‌کند. تاکنون Inhibin از لحاظ بیوشیمیایی شناسایی و جداسازی نشده‌است، بنابراین جزئیات مطرح شده در رابطه با اعمال تنظیم‌کنندگی هنوز نامشخص است.

### ۴.۸.۹ اسپرماتوژنز

روند گامتوژنز در مردان اسپرماتوژنز نامیده می‌شود. در مقایسه با روند قابل قیاس در زنان (اووژنز)، که به‌طور انحصاری در مرحلهٔ جنینی صورت می‌گیرد، روند اسپرماتوژنز از بلوغ تا سراسر حیات فرد ادامه می‌یابد. بعضی تفاوت‌های اساسی بین روند اسپرماتوژنز در جنس نر و اووژنز در جنس ماده در جدول خلاصه شده‌اند.

**جدول** مقایسهٔ اسپرماتوژنز درمردان و اووژنز در زنان

| | اسپرماتوژنز در مردان | اووژنز در زنان |
|---|---|---|
| دورهٔ روند: | بعد از بلوغ تا پایان عمر | حیات جنینی |
| تعدادسلول‌های زایشی تولیدشده در طول عمر: | چندین تریلیون یا حدود $۳۰\times۱۰^{۶}$ در روز | ۷,۰۰۰,۰۰۰ (هفتهٔ بیستم جنینی)، ۱–۲ میلیون در هنگام تولد، ۱۰۰–۳۰۰۰ تخمک بعد از بلوغ |
| زمان لازم جهت تولید یک سلول زایشی بالغ: | تقریباً ۶۰–۶۵ روز برای تولید اسپرم و ۱۰–۱۴ روز جهت انتقال اپیدیدمی | ۱۲– ۵۰ سال برای تخمک بالغ |
| نوع تقسیم سلولی: | تقسیم یکنواخت سیتوپلاسم | تقسیم به‌طور یکنواخت (کاهش‌یافته) تولید یک تخمک و ۳ گویچهٔ قطبی |
| سازماندهی ساختار سلول زایشی بالغ | دارای آناتومی ساختاری تخصص‌یافته (تصویر ) | آناتومی ساختاری نسبتاً تکمیل‌نشده (تصویر c ) |

روند کلی تولید اسپرم بالغ توسط روند گامتوژنز بسته به هر دوی رابطهٔ آناتومیکی سلولی سلول تخصص یافته بین سلول‌های زایشی در حال رشد و سلول‌های احاطه‌کننده، همچنین حضور گونادوتروپین‌های FSH و LH بستگی دارد. شکل پیچیدگی ساختار سلولی بیضه را شرح می‌دهد.

حداقل ۵ نوع سلول در کل روند اسپرماتوژنز دخیل‌اند که عبارت‌اند از:

۱. سلول‌های سرتولی
۲. سلول‌های لایدیگ
۳. سلول‌های زایشی در حال رشد
۵. سلول‌های اپی‌تلیال ماهیچه‌ای
۶. سلول‌های اپی‌تلیال سیستم مجرایی.

سلول سرتولی به علت دارابودن گیرنده‌هایی برای هورمون استروئیدی تستوسترون و هورمون پپتیدی FSH نامتعارف است، درحالی‌که هر دوی این هورمون‌ها در روند اسپرماتوژنز حیاتی‌اند. FSH به‌صورت تضمینی در بلوغ و روند حساسیت‌زایی تستوسترون در سلول‌های سرتولی (که طی بلوغ رخ می‌دهد) لازم است. چنانچه در موش صحرایی، پس از بلوغ، FSH با برداشت هیپوفیز حذف گردد، اسپرماتوژنز در موش صحرایی بلافاصله با تجویز مقادیر زیادی تستوسترون تداوم می‌یابد. در مردان،

وجود FSH همراه با تستوسترون یا LH به منظور اسپرماتوژنز همواره ضروری است.

سه مورد از مهم‌ترین اعمال FSH بر سلول سرتولی عبارت‌اند از:

۱. القای تشکیل اتصالات محکم

۲. مهار روند تحلیل اسپرماتوگونی

۳. تحریک تولید و ترشح ABP به درون لولهٔ منی‌ساز.

تولید ABP در سلول‌های سرتولی را تستوسترون القا می‌کند. در این‌خصوص، از آن جهت که بیوسنتز ABP در هر دو هورمون پپتیدی و استروئیدی القا می‌شود، منحصر به فرد است. وزن مولکولی ABP پروتئینی ۹۰۰۰۰ دالتون است که با تمایل بالایی ($K_d=10^{-9}M$) به تستوسترون و DHT اتصال می‌یابد. حضور ABP اطمینان می‌دهد که غلظت آندروژن در مایع درون لوله‌های منی‌ساز بالاست. نقش ABP ناشناخته مانده‌است، اگرچه ممکن است در تحویل تستوسترون به لوله‌های منی‌ساز و اپیدیدیم نقش داشته باشد. ABP به‌طور معمول در خون گردش نمی‌کند.

روند کلی اسپرماتوژنز درحالی‌که سلول در حال رشد به‌طور کامل در دیوارهٔ لولهٔ منی‌سازی مستقر شده انجام می‌گیرد. روند شامل چندین مرحلهٔ مورفولوژیکی مجزا و متوالی است که در مردان تقریباً ۶۴ روز زمان نیاز دارد:

۱. گونوسیت xy دیپلوئیدی

۲. اسپرماتوسیت اولیهٔ تتراپلوئیدی xy ، xx

۳. اسپرماتوسیت ثانویهٔ دیپلوئیدی xy، xx

۴. اسپرماتید هاپلوئیدیy یا x.

به گونوسیت‌های جنینی که در آینده مسئول تولید سلول‌های اسپرم می‌گردند اسپرماتوگونی می‌گویند و در این حال تا مرحلهٔ بلوغ باقی می‌مانند. پس از بلوغ اسپرماتوسیت‌های گزینشی به اسپرماتوسیت‌های اولیه تبدیل می‌شوند که به نوبهٔ خود پس از تقسیم میوز دو اسپرماتوسیت ثانویه را به وجود آورند. اسپرماتوسیت ثانویه سپس دوباره تقسیم می‌شود و دو اسپرماتید هاپلوئیدی ایجاد می‌نماید. ساختار سلولی اسپرماتوسیت و اسپرماتید در شکل نشان داده شده است.

اسپرماتوژنز روندی است که طی آن اسپرماتید به‌تدریج به اسپرماتوسیت بالغ تغییر شکل می‌یابد. مدرکی که نشان‌دهندهٔ عمل مستقیم FSH یا تستوسترون بر بلوغ سلول زایشی باشد وجود ندارد. چنانچه در مدل آی. فریتز (شکل ) تأکید شده، نیاز آندروژن به تمایز سلول زایشی از وابستگی سلول‌های زایشی به میانکنش با سلول‌های سوماتیک بیضه‌ای نشأت می‌گیرد. در این مدل تنها سلول‌های سوماتیک بیضه‌ای به‌طور مستقیم به FSH و آندروژن‌ها پاسخ می‌دهند.

## ۹.۹ اعمال مولکولی بیوسنتز استروئید- اعمال LH

اعمال مولکولی LH به منظور القای سنتز استروئیدها و تولید تستوسترون در سلول لایدیگ است (شکل ) که شامل تولید cAMP به‌عنوان نتیجه‌ای از اتصال LH به غشای پلاسمایی سلول لایدیگ است. cAMP سپس پروتئین کینازها را فعال می‌نماید که پروتئین‌های نامشخصی را که هنوز شناسایی نشده‌اند فسفریله می‌کند و موجب افزایش سنتز پروتئین می‌شود. در نهایت، موجب افزایش هیدرولیز استرهای کلسترول به کلسترول می‌گردند. کلسترول جهت شکسته‌شدن زنجیرهٔ جانبی‌اش و تولید پرگننولون وارد میتوکندری می‌شود. این مرحله، مرحلهٔ محدودکننده در بیوسنتز آندروژن است.

## ۱۰.۹ سازوکارهای سلولی عملکردهای آندروژن‌ها

### ۱.۱۰.۹ گیرنده‌های آندروژنی

آثار بیولوژیکی ایجاد شده به واسطهٔ استروئیدهای آندروژنی در سیستم تناسلی نر همچنین در بافت‌های مرتبط با صفات ثانویهٔ جنسی (جدول ) همگی پیامدی از ارتباط آندروژن مناسب با گیرندهٔ سیتوپلاسمی در بافت هدف است. در جدول توزیع بافتی پروتئین‌های متصل شونده/ گیرنده‌های آندروژنی فهرست شده است. همان‌طور که گفتیم، در بعضی بافت‌ها دی‌هیدروتستوسترون به‌صورت پیام آغازی نشان داده شده است، هر چند عقیده بر این است که در دیگر بافت‌ها این عمل به عهدهٔ تستوسترون است.

گیرنده‌های آندروژنی در بخش‌های هسته‌ای سیتوپلاسمی سلول هدف قرار دارند. پس از اتصال لیگاند با گیرندهٔ پروتئینی، کمپلکس گیرنده- استروئید به دومین اختصاصی DNA متصل می‌شود و بیان ژن را جهت تولید پروتئین لازم برای اثر بیولوژیکی هورمون آندروژن در سلول هدف آغاز می‌نماید.

اکثر مطالعات در مورد پروستات موش صورت گرفته است. به‌طور متوسط حدود۲۰۰۰-۶۰۰۰ مولکول DHT در هر هستهٔ سلول وجود دارد. گیرندهٔ DHT قدرت تحرک S ۱۲-۱۷ و S ۵-۳ در غلظت‌های ۲۰-۵٪ ساکارز را داراست و وزن مولکولی آن در حالت الیگومر حدود۲۷۰,۰۰۰ و وزن ملکولی زیرواحد آن حدود ۷۰۰۰۰ برآورد می‌گردد. واحدهای بزرگ در انکوباسیون در دمای ۲۰-۳۰ سانتی‌گراد به واحدهای کوچک‌تری تبدیل می‌شوند.

عمده اعمال آنابولیکی تستوسترون و متابولیت‌هایش در بافت‌های غیرتناسلی و جایگاه اصلی خارج تناسلی عمل آندروژن در ماهیچه‌های اسکلتی است. این موضوع تفاوت عمده در ماهیچهٔ نر و ماده در اکثر گونه‌ها را باعث می‌شد. به‌دلیل اینکه ماهیچه‌های اسکلتی نمی‌توانند تستوسترون را به DHT تبدیل کنند، عمل آنابولیکی تستوسترون مستقیماً روی ماهیچه است. عمل میوتروفی آندروژن‌ها در نتیجهٔ توانایی آن‌ها در افزایش پایداری نیتروژن تغذیه‌ای است که از طریق سنتز پروتئین پدید می‌آید. مشتقات زیادی از تستوسترون تهیه‌شده که به‌طور تجربی استفاده می‌شوند، بدون اینکه برای افزایش رشد اثر مسکولانیزنی داشته باشند. این ترکیب استروئیدهای آنابولیکی ترکیبات سنترشده‌ای‌اند که از جداسازی بین عمل آندروژنی و میوتروفی تستوسترون به‌دست می‌آیند؛ البته چنین هدفی کاملاً به‌دست نیامده‌است.

### ۲.۱۰.۹ ترکیبات ضد آندروژنی

ترکیبات عمدهٔ ضد آندروژنی موجود عبارت‌اند از سیپوترون استات، $\alpha$، $\alpha$، $\alpha$- تری فلورو-۲- متیل-۴- نیترو-M - پروپیونو تولوئید (فلوتامایدِ) و۶ آلفا- پرومو- ۱۷ آلفا- متیل- ۱۷بتا- OH -۴- اُکسا- ۵ آلفا- آندروستان-۳- اُن (BOMT) (شکل ). اعمال بیولوژیکی این استروئیدها، بلوکه‌کردن آندروژن‌های فعال از طریق میانکنش با گیرنده‌های درون‌سلولی اندام هدفشان است.

استروژن‌ها همچنین قادر به تولید آثار آندروژنی‌اند. ایـن آثـار بـه روش ۱. مهـار ترشح آندروژن بیضه‌ای از طریق ترشح LH، یا ۲. ممانعت مستقیم از سنتز تستوسـترون در سلول‌های لایدیگ صورت می‌گیرد.

### ۳.۱۰.۹ استروئیدهای آنابولیک

استروئیدهای آنابولیک همولوگ‌های تستوسترون‌اند که آثاری از قبیل احتباس نیتـروژن، پتاسیم، و فسفرهای معدنی را در پوست، اسکلت، و عضله ایجـاد مـی‌کننـد. همچنـین، حجم ماهیچهٔ اسکلتی را افزایش می‌دهند. از لحاظ شیمیایی امکان تولیـد ترکیبـاتی کـه موجب حداقل یا حداکثر فعالیت آندروژنی می‌شوند وجود دارد. مثال‌هایی از ناندرولون دکانوآت، اکساندرولون، واستانوزولول در شکل آمده‌است. اساس بیوشیمیایی تأثیر آن‌ها در ماهیچه و اسکلت مشخص نیست. اگرچه این بافت‌ها گیرنده‌های خاصی برای آندروژن‌های با منشأ داخلی دارند، پیشـنهاد بـر ایـن اسـت کـه احتمـالاً اسـتروئیدهای آنابولیکی طی رقابت با گلوکوکورتیکوئیدهای با منشأ داخلـی بـرای گیرنـده‌هایشـان در این بافت‌ها عمل می‌نمایند.

**جدول هورمون‌های مربوط به نمو و اسپرماتوژنز در مردان**

| هورمون | جایگاه تولید | بافت هدف اصلی | عمل اصلی بیولوژیکی |
|---|---|---|---|
| هورمون‌های استروئیدی تستوسترون | سلول‌های لایدیک بِیضه | بسیاری | نگهداری سیستم تناسلی کارآمد در مردان و صفات ثانویهٔ جنسی |
| DHT | پروستات | پروستات | جدول را ببینید |
| اندرو استون دیول | بیضه‌ها | بسیاری | ناشناخته |
| دی هیدرواپی آندروسترون | بیضه‌ها | – | ناشناخته |
| استرادیول | بیضه‌ها | – | |
| هورمون‌های پپتیدی LH | هیپوفیز قدامی | سلول‌های لایدیگ | تحریک تولید استروئیدهای الفا تولید تستوسترون |
| FSH | هیپوفیز قدامی | سلول‌های سرتولی | ترشح پروتئین متصل شونده به آندروژن |
| GnRH | هیپو تالاموس | | |
| Inhibin | سلول‌ها سرتولی | هیپو تالاموس- هیپوفیز | |
| پرولاکتین | هیپوفیز قدامی | سلول‌های لایدیگ | راه اندازی اعمالLH |

**جدول** مقادیر تولیدی، حذف متابولیکی، و سطوح پلاسمایی استروئیدهای جنسی در مردان

| استروئید | غلظت پلاسمایی (ng/100ml) | میزان ترشح بیضه‌ها ($\mu$ g/day) | میزان حذف متابولیکی (lit/day) |
|---|---|---|---|
| تستوسترون | ۷۰۰ | ۵۰۰۰ | ۹۸۰ |
| آندرو سترون- سولفات | ۴۳ | – | – |
| اندروستان-۳ الفا، ۱۷ بتا-دی ال | ۱۳۰ | ۲۰۰ | >۱۲۰۰ |
| دی هیدرو اپی اندروسترون | ۵۰۴ | – | – |
| دی هیدروتستوسترون | ۳۰ | ۵۰–۱۰۰[b] | ۵۰۰ |
| استرادیول | ۲–۳[c] | ۱۰–۱۵[c] | ۱۷۰۰ |
| آندروستان دی آن | ۱۰۰ | ۲۵۰۰ | ۲۳۰۰ |

۱. میزان حذف متابولیکی برآورد میزان استروئیدی است که به‌طور برگشت‌پذیر از پلاسما توسط غیرفعالسازی برداشت می‌شود. جریان

پلاسما از طریق کبد تقریباً ۱۵۰۰ لیتر در روز است

۲. تقریباً ۳۰۰–۴۰۰ میکروگرم DHT در خارج از بیضه‌ها سنتز می‌شود.

۳. بیشتر استرادیول خون در مردان از اروماتیزه‌شدن تستوسترون مترشحه ایجاد می‌شود.

**DU] Comment ۱]:** مربوط به کجاست؟

**جدول** آثار بیولوژیکی آندروژن‌ها

| اثار | واسطهٔ اندروژنی مدنظر |
|---|---|
| ۱. اعمال اندروژنی روی مجرای تناسلی نر<br>تمایز و رشد مجرای تناسلی نر: اپیدیدیم ،پروستات، سمینال وزیکول، مجاری دفران، غدد پیاز پیشاب راهی | DHT |
| ۲. تحریک اندروژنی صفات ثانویهٔ جنسی نر<br>رشد اندام‌های تناسلی خارجی<br>بم‌شدن صدا از طریق کشیدگی حنجره و ضخیم شدن طناب‌های صوتی، رویش و پخش مو در بدن | T |
| ۳. اعمال آنابولیکی، رشد اسکلت، رشد ماهیچه‌های اسکلتی، پراکنش چربی زیرپوست، رشد اندام‌های فرعی<br>پروستات<br>سمینال وزیکول | T<br>DHT<br>T, DHT |
| ۴. عمل در سیستم اعصاب مرکزی و مغز<br>تمایز نواحی گزینش‌شدهٔ (هیپوتالاموس، منطقهٔ پیش‌بصری، کورتکس مغز)<br>گسترش میل جنسی | متابولیسم T به E |

T= تستوسترون
DHT = دی‌هیدروتستوسترون
E = استرادیول

# فصل ۱۰
# پروستاگلاندین‌ها

## ۱.۱۰ مقدمه

پروستاگلاندین‌ها (PG) گروهی از موادند که در اغلب سلول‌ها تولید می‌شوند. این مواد بر سلول سازندهٔ خود و سلول‌های مجاور تأثیر می‌گذارند. به همین دلیل، در دستهٔ هورمون‌های درون‌ریز (اتوکرین) قرارمی‌گیرند.

پروستاگلاندین‌ها و مواد وابسته به آن‌ها، $PGI_2$، ترمبوکسان‌ها (TX)، و لوکوترین‌ها (LT) از اسیدهای چرب ذخیره شده در غشاهای سلولی، مانند فسفولیپیدها یا تری‌گلیسیریدها مشتق می‌شوند. پیش‌نیاز اسید چرب، که معمولاً آراشیدونیک اسید است، با فسفولیپاز یا یک لیپاز واقع در غشای سلولی، طی مراحلی آزاد می‌شود. پس از یک‌سری واکنش‌های آنزیمی در غشای سلول، PG تولید می‌شود و به گیرندهٔ خود که در غشای پلاسمایی یا غشای داخلی دیگری قرار دارد متصل می‌شود؛ یا اینکه در محیط خارج سلول منتشر می‌شود و در نهایت با اتصال به گیرنده در غشای سلول مجاور بر آن سلول اثرمی‌گذارد. در مورد سازوکار ترشح $PGI_2$ از سلول‌ها، اطلاعات کمی در دسترس است.

PGها آثار گوناگونی بر بافت‌های هدف مختلف دارند. از طریق نورون‌های تکی، زیرساختارهای مغزی، هیپوتالاموس، و هیپوفیز بر رفتار تأثیر می‌گذارند. مراکز تنظیم‌کنندهٔ دمای بدن نیز تحت تأثیر PGهایند. همهٔ ترکیبات PG و موارد مربوط به آن از اسیدهای چرب (معمولاً آراشیدونیک اسید) مشتق شده‌اند.

ترومبوکسان‌ها و $PGI_2$ از یک اندوپراکسید حلقوی تولید می‌شوند. از طرف دیگر، $LT_2$ مستقیماً از متابولیک اسیدچرب تشکیل می‌گردد و واسطهٔ اندوپروکسید

حلقوی ندارند.

PGها، شبیه ساختار سنجاق سر، با یک حلقهٔ ۵ ضلعی و دو زنجیره به حلقه متصل می‌شوند. $TX_2$ یک حلقهٔ ۶ ضلعی با یک یا تعداد بیشتری اکسیژن دارند.

اغلب، TX و $PGI_2$ فعالیت‌های بیولوژیکی مخالفی دارند. این ویژگی‌های کلی در شکل نشان داده شده است.

## ۲.۱۰ طبقه‌بندی پروستاگلاندین‌ها

پروستاگلاندین‌ها از یک اندوپروکسید حلقوی ساخته‌شده توسط آنزیم PG سینتتاز به‌وجود می‌آیند. این اندوپیرکسید حلقوی پیش‌نیاز $PGI_2$ و TX است. از طرف دیگر، LTها به‌طور عمده، از آراشیدونیک اسید و بدون ایجاد حد واسط اندوپیروکسید حلقوی مشتق می‌شوند. اعضای دیگری، از قبیل $PGE_1$ و $PGF_{1\alpha}$، پیوند دوگانه در ساختار خود دارند. PGها به ۳ گروه تقسیم می‌شوند: PGF، PGE، PGA (مطابق جدول ).

$PGI_2$ بر بافت‌های مختلف هدف آثار گوناگونی می‌گذارند. از طریق اثر مستقیم بر فعالیت‌های نورون‌های اختصاصی، بر رفتار نیز تأثیر دارند. مراکز تنظیم‌کنندهٔ حرارت بدن نیز تحت تأثیر $PGI_2$اند.

PGها و وابستگانشان در مقایسه با هورمون‌های اندوکرین در بیشتر قسمت‌های خود تفاوت دارند. هورمون‌های اندوکرین معمولاً از غدهٔ سنتزی ترشح می‌شوند و با انتقال در سیستم گردش بر سلول هدف تأثیر می‌گذارند. این هورمون‌ها را جزو هورمون‌های با فعالیت محلی یا درون‌ریز می‌دانند.

PGها را بسیاری از سلول‌های مختلف بدن تولید می‌کنند، اما اینکه همهٔ سلول‌ها قادر به تولید آن‌ها باشند مشخص نیست. جدول چندین بافت از حیوانات مختلف را نشان می‌دهد که در جواب به انواع مختلفی از محرک‌ها PGها را ترشح می‌کنند. نهایتاً ممکن است ترشح PGها موجب تولید فعالیت دیگری در هورمون‌ها یا نوروترانسمیترها شود (پیام به سلول سنتز PGها).

PGها آثار وسیعی بر بافت‌های هدف مختلف اعمال می‌کنند. با فعالیت مستقیم بر نورون‌های تکی بر رفتار، ساختمان‌های مغز مثل سربلارورتیکولار، و نیز بر

هیپوتالاموس و نوروهیپوفیز و وازوموتور و مراکز تنظیم حرارت اثر می‌گذارند. همچنین، بر اتصالات غیرارادی و اتصالات عضله- نورونی تأثیر دارند. PGها بر بافت‌های هدف هورمون هیپوفیز پیشین- مثل تیروئید، آدرنال، تخمدان و بیضه‌ها- و بر بافت‌های هدف هورمون اگزوکرین- مثل پانکراس و غشای مخاطی گوارش- و بر بافت‌های هدف هورمون اندوکرین- مثل توبول‌های کلیه، استخوان، و ادیپوسیت- همچنین بر عضلات صاف تولیدمثلی و دستگاه تنفسی و بر عضلات صاف عروق قلبی اثر می‌گذارند.

## ۳.۱۰ طبقه‌بندی ساختمانی وابستگان PG

PGها و وابستگانشان ساختمان‌های بسیار پیچیده‌ای دارند، اما تمام این ترکیبات از اسیدهای چرب مشتق می‌شوند. اغلب آراشیدونیک اسید یک زنجیرهٔ باز با ساختمان ۲۰ کربنی دارد، شامل TX و $PGI_2$ که تماماً با میانجیگری اندوپراکسید حلقوی انجام می‌شود. به عبارت دیگر، LTها به‌طور مستقیم از متابولیت اسید چرب شکل می‌گیرند و مستلزم میانجیگری اندوپراکسید حلقوی نیستند.

PGها حلقهٔ پنج ضلعی با دو زنجیرهٔ منتهی به حلقه دارند. جانشین‌هایی که روی حلقهٔ پنج‌ضلعی قرار می‌گیرند تعیین‌کنندهٔ زیردسته و فعالیت PGهایند.

TXها یک حلقهٔ شش ضلعی دارند که با یک یا چند اکسیژن در ارتباط است. $PGI_2$ فعالیت‌های بیولوژیکی متضادی دارند. LTها اساساً به اسیدهای چرب با زنجیرهٔ باز تغییر می‌یابند که ممکن است با گلوتاتیون یا محصولات تجزیه‌شدهٔ گلوتاتیون کانژوگه شوند. آرایش ساختمان‌های وابسته به فعالیت‌های کیفی یا غیرفعال، همچنین ساختمان‌هایی که از متابولیسم منتج می‌شوند بسیار متنوع است.

## ۴.۱۰ جنبه‌های عمومی PGها

ترکیبات PG و ترکیبات مربوط به غشای لیپیدها، محصولات نهایی آزادشده به داخل سیتوپلاسم است که فعالیت آن‌ها در شکل  نشان داده شده است. بنابراین، وقتی سنتز PG در سلول تحریک می‌شود یک اسید چرب، اغلب آراشیدونیک اسید، — از لیپیدهای غشایی با فسفولیپاز $A_2$ آزاد می‌شود. این عمل به‌وسیلهٔ کمپلکس

پروستاگلاندین سینتتاز غشا انجام می‌شود که واسطهٔ اندوپرکسید حلقوی ایجاد می‌کند (شکل ). این واسطه‌ها باعث افزایش $PGF_{2\alpha}$، $PGE_2$ و $PGI_2$ در سلول‌هایی می‌شوند که $PGI_2$ سینتتاز دارند؛ یا $TXA_2$ را از بین ترکیبات TX در سلول‌هایی افزایش می‌دهند که TX سینتتاز دارند.

وقتی هومو-γ-لینولنیک اسید (۲۰:۳) منشأ اولیهٔ اسیدهای چرب باشد، اندوپراکسید حلقوی متفاوتی تولید می‌شود. این واسطه باعث افزایش $PGE_1$ و $PGF_{1\alpha}$ می‌شود. بنابراین، PGها یا ترکیبات مربوط به آن‌ها در سلول معین به‌وجود می‌آیند و به مواد متشکله و مخصوصاً آنزیم‌های موجود در مسیر ترکیبات زیستی بستگی دارد.

## ۵.۱۰ جنبه‌های شیمیایی PGها

### ۱.۵.۱۰ ترکیبات PG و ترمبوکسان‌ها (TX)

آنالیز ساختاری $PGF_{2\alpha}$ با استفاده از پراش اشعهٔ X انجام شده است. دو ساختار درونی سنجاقی شکل در ترکیبات ظاهر می‌شوند که در شکل نشان داده شده است. در عوض مولکول‌های TX که به صورت $TXB_2$ وجود دارند وضعیت سنجاقی شکل PG را قبول نمی‌کنند (شکل ). این وضعیت خاص، اختلاف بین ساختار PG و TX را آشکار می‌کند.

## ۶.۱۰ جنبه‌های بیوشیمیایی PGها

### ۱.۶.۱۰ بیوسنتز

سازوکار بیوسنتز را می‌توان با سیستم آنزیم PG سینتتاز موجود در میکروزوم‌های وزیکول‌های گوسفند بررسی کرد (شکل ). به‌طور آشکار، این سیستم شامل یک کمپلکس آنزیمی است. برای ایجاد مادهٔ حد واسط هیدروپروکسی حلقوی دو مرحله اکسیداسیون وجود دارد که ممکن است با آنزیم‌های مشابه یا متفاوت کاتالیز شوند. تبدیل هیدروپروکسی واسط به شکل هیدروکسیله‌شده در کربن ۱۵ با گلوتانیون پراکسیداز انجام می‌شود. این عمل با ترکیب غیرآنزیمی، شامل تریپتوفان و هموگلوبین تحریک می‌شود. این گروه از واکنش‌ها، از نوع واکنش‌های تجزیه‌ای گروه ۱ اند. این واکنش

را ایزومرهای گلوتاتیون کاتالیز می‌کنند که ممکن است مشابه با لیگاندین باشد که یک S–GSH – ترانسفراز است دارای فعالیت $\Delta^{۵-۴}$–۳– کتواستروئید ایزومری و نیازمند به یون گلوتاتیون به عنوان کوفاکتور. عمل آسپیرین و ایندومتاسین استیله‌کردن PG و پراکسیداز سنتتاز است.

اخیراً یک رشته ترکیبات جدید به نام LT[1] کشف شده است که از آراشیدونیک اسیدها و اسیدهای چرب مشتق می‌شوند (شکل )، اما از پراکسید حلقوی به‌دست نمی‌آیند. همان‌طور که در شکل دیده می‌شود حداقل هفت LT شناخته‌شده وجود دارد. به‌طور عمده، $LTC_۱$، $LTC_۴$ و $LTC_۵$ شامل گلوتاتیون است و $LTD_۴$ سیستئین گلاسین دارد. منشأ سری D باقیماندهٔ سولفور آمینواسیدهاست. هیچ‌کدام از این ترکیبات فعال از اندوپراکسید حلقوی ناشی نمی‌شوند، بلکه از طریق پراکسیداسیون مستقیم اسیدهای چرب روی C-۵ به دست می‌آیند. این ترکیبات در ماهیچه‌های صاف ریه و مجاری تنفسی بسیار فعال‌اند و اهمیت زیادی در اتیولوژی آسم دارند.

### ۲.۶.۱۰ متابولیسم

PGهایی مثل $PGE_۲$ در بسیاری از مواقع متابولیزه می‌شوند (شکل ). $TXA_۲$ فعال‌ترین ترومبوکسین در پلاکت‌های خون انسان است و به $TXB_۲$ که کمتر فعال است متابولیزه می‌شود (شکلB ). $PGI_۲$ به ۶-keto-$PGF_{۱\alpha}$ متابولیزه می‌شود (شکل ). متابولیسم $PGI_۲$ و $TXA_۲$ به بازشدن یک حلقهٔ دارای اکسیژن بستگی دارد. مراحل بعدی متابولیسم $PG_s$ نیز نشان داده شده است.

### ۳.۶.۱۰ اتصالات پروتئین‌ها و گیرنده‌ها

#### *الف) اتصال به سرم*

نشان داده شده که احتمالاً PGها با اتصالات غیرکووالانسی قوی به سرم انسان متصل می‌شوند. PGها ارتباط معکوسی با قطبیت دارند، بنابراین ترتیب استحکام پیوند $PGA>PGE_۱>PGF_{۲\alpha}$ است. از آنجا که $PGA_۱$ در مقایسه با دیگر PGها اثر کندتری

**Comment [DU۱]:** آیا درست آست؟

1. Leukotrienes

دارد، شدت واکنش آن با سرم این خاصیت آن را توضیح می‌دهد.

### *ب) گیرنده‌ها*

به‌طور کلی، وجود گیرنده‌های اختصاصی در PGها و وابسته‌هایشان در غشای سلول به اثبات رسیده است. گیرنده‌های PG در غشای سلول‌های پاسخ‌دهنده به PG وجود دارند که بسته به تواناییشان در تحریک آدنیلات سیکلاز یا بالابردن سطح cAMP در داخل سلول اندازه‌گیری می‌شوند. در سلول‌هایی که به PG حساس نیستند گیرنده‌های غشای سلول قابل اندازه‌گیری نیستند. این یافته‌ها، مشابه نتایج مربوط به گیرنده‌های دیگر هورمون‌هایند. سلول‌های حساس به هورمون، گیرنده دارند، ولی مقدار گیرنده‌های سلول‌های غیرحساس، یا قابل اندازه‌گیری نیست، یا چنانچه گیرنده داشته باشند این گیرنده‌ها طوری تغییر می‌یابند که کاملاً بی‌اثر می‌شوند.

گرچه هنوز اطلاعات کمی در دسترس است ولی حداقل دو نوع گیرنده در غشای سلول‌های مختلف وجود دارند:

- گیرندهٔ PGEها که پیامبر ثانویهٔ آن cAMP است.
- گیرندهٔ $PGF_{2\alpha}$ که پیامبر ثانویهٔ آن cGMP است.

بعضی مدارک نشان می‌دهند گیرنده‌های مخصوص $PGI_2$ در غشای پلاکت‌ها مشابه و یا همان گیرنده‌های PGE هستند. بنابراین اهمیت $PGI_2$ در سازوکار پلاکت‌سازی کاملاً مشهود است، زیرا $PGI_2$ در گردش خون همواره در دسترس است. PGE آنقدر ناپایدار است که به سرعت تجزیه می‌شود. مقاومت آنالوگ PG در حدی است که آن را در انجام فعالیت‌های گیرنده مناسب می‌سازد و در چندین مورد روابط منطقی‌ای میان توانایی PGهای مختلف در تولید واکنش زیستی و توانایی آن‌ها در تحریک چرخهٔ آدنیلیت وجود دارد. بنابراین، گیرنده‌های PG و چرخهٔ آدنیلیت در فعالیت PGها مؤثرند. همچنین، سطح تولیدات PG موجود در فعالیت‌های زیستی با داده‌های مربوط به گیرنده‌های غشایی مرتبط است. گیرنده‌های $PGE_1$ به نظر می‌رسد در کبد و جسم زرد رحم و سلول‌های چربی و تیموسیت‌ها وجود داشته باشد.

صفات جزئی گیرنده‌های $PGF_{2\alpha}$ از حل‌کردن گیرنده‌های غشای جسم زرد سلول‌های گاوی در «دی‌اکسی کولیت سدیم» به‌دست آمده است. یک شعاع ذره‌ای ۶۱

آنگسترومی و ضریب ته‌نشینی ۴٫۸S گزارش شده است و پس از پاک‌کننده، وزن مولکولی ۱۰۷,۰۰۰ برای آن محاسبه شده است. با توجه به مطالعاتی که براساس ساختمان و عملکرد انجام شده، حدس‌زدن واکنش‌های مخصوص گیرنده‌های $PGF_{2\alpha}$ ممکن شده است (شکل ). براساس تفاوت‌های ساختمانی که آنالیز اشعهٔ X نشان می‌دهد، احتمالاً گیرنده‌های مجزایی برای TXها وجود دارند. همچنین، برای LTها نیز گیرنده‌های مجزایی وجود دارد. تلخیص جزئی گیرنده‌های مجزا به $LTC_4$ و $LTD_4$ نیز گزارش شده است.

## ۷.۱۰ فعالیت‌های زیستی

بسیاری از سازوکارهای مشخص و هورمونی‌ای که در گیرنده‌های غشایی پلاسما وجود دارند ممکن است شامل PGها باشند. در ادامه چند شیوه دربارهٔ میزان مشارکت PGها را توضیح می‌دهیم.

### $PGF_{2\alpha}$ ۱.۷.۱۰

$PGF_{2\alpha}$ عاملی مؤثر در درمان سقط جنین محسوب می‌شود. در خاتمهٔ بارداری طبیعی، با افزایش مقدار کورتیزول آزاد جنینی، که بر اثر تغییرات منظم در هیپوتالاموس جنینی تولید می‌شود، زایمان شروع می‌شود. ساعت طبیعی آن هنوز شناخته نشده است. با افزایش ACTH و کاهش سطح سرم ترانس‌کورتین، سطح کورتیزول آزاد به شدت افزایش می‌یابد. این تغییرات، علامتی برای کاهش تولید پروژسترون از جفت است که محرک سنتز استرادیول، ترکیبات $PGF_{2\alpha}$ و رهاسازی اکسی‌توسین است. همهٔ این عوامل باعث انقباضات رحم و بیرون‌راندن جنین می‌شود. تزریق $PGF_{2\alpha}$ و گاه ترکیب آن با اکسیتوسین به درون مایع آمینوتیک در درمان سقط جنین استفاده می‌شود. چگونگی واکنش $PGF_{2\alpha}$ با گیرنده‌هایی که باعث انقباض ماهیچه‌ها می‌شوند هنوز مشخص نشده است، گرچه تحریک کانال‌های افزایش‌دهندهٔ کلسیم ممکن است عامل بروز آن باشد. افزایش مقدار کلسیم در سیتوپلاسم باعث انقباض ماهیچه‌ها می‌شود.

### ۲.۷.۱۰ پانکراس

بعضی آزمایش‌های تجزیه‌ای انجام‌شده روی پانکراس موش نشان می‌دهند $PGE_2$ (در مقیاس میکروسکوپی) باعث ترشح گلوکاگن و انسولین می‌شود. از آنجا که ترشح

گلوکاگن بر انسولین مقدم است، در مراحل بعدی ممکن است گلوکاگن ثانویهٔ بیشتری در مسیر واکنش با $PGE_2$ آزاد شود. غلظت مؤثر $PGE_2$ مقدار محدودی است. به نظر می‌رسد $PGE_2$ مبدلی برای چندین نوع گلوکاگن باشد.

### ۳.۷.۱۰ سیستم انتقال

عمل بعضی هورمون‌های آزادشده از سلول‌های هیپوفیز پیشین در بعضی موارد $PGE_1$ را نیز دربرمی‌گیرد. این سیستم انتقال در عمل TSH در غدهٔ تیروئید در افزایش چرخهٔ درون‌سلولی cAMP مشاهده می‌شود. همچنین، جزء محرک و سازندهٔ استروئید به‌وسیلهٔ ACTH در غدهٔ آدرنال است. این ممکن است در عمل هورمون‌های سازندهٔ جسم زرد نیز دیده شود.

### ۴.۷.۱۰ سیستم عصبی ارادی

تحریک عصب سمپاتیک باعث آزادسازی $PGE_s$ها می‌شود. $PGE_s$ با پاسخ‌های کاهش‌دهنده[1] مانع انتقال به فرستنده‌های آدرنرژیک می‌شوند. همچنین، PGEها مانع ترشح نوروترانسیمتر از پایانه‌های عصبی می‌شوند. در PGFها که اغلب واکنش‌های مؤثر در نوراپی‌نفرین را بالا می‌برند اثرهای معکوس دیده می‌شود. $PGF_{2\alpha}$ آزادسازی اپی‌نفرین (آدرنالین) از بخش مرکزی غدهٔ آدرنال را آسان می‌سازد.

### ۵.۷.۱۰ $PGI_2$ در فیبروبلاست‌ها

گزارش‌های اخیر دربارهٔ فیبروبلاست ۳T۳ موش و فیبروبلاست پوست انسان نشان داده است که این سلول‌ها $PGI_2$ می‌سازند (شکل ). تحریک AMP حلقوی در فیبروبلاست انسان طبق دستور $PGI_2>PGH_2=PGE_1>>PGE_2$ انجام می‌گیرد، چنانچه $PGD_2$ غیرفعال باشد. تحریک با $PGH_2$ طی تغییرشکل آن به $PGI_2$ صورت می‌گیرد.

### ۶.۷.۱۰ PGها و سازوکار درد

از آنجاکه دردهای حاد هشداری برای شرایط تهدیدآمیز به شمار می‌آیند، بنابراین سازوکار درد برای بقا ضروری به‌نظر می‌رسد. دردهای مزمن پیچیده‌ترند اما هر دو

1. depressing

وضعیت در توضیح شرایط ما مؤثرند. دربارهٔ سازوکار درد شناخت کمتری وجود دارد.

وقتی گیرنده‌های درد با محرک‌های بالقوه مضر تحریک می‌شوند، درد به وسیلهٔ رشته‌های عصبی منتقل‌کننده بروز می‌یابد. احتمالاً هر عضوی از بدن دارای این گیرنده‌هاست. دو نوع ناقل درد وجود دارد:

۱. در میان فیبرهای میلن‌دار Aδ
۲. در میان فیبرهای بدون میلن C.

فیبرهای Aδ مربوط به دردهای کانونی (sharp)اند، در حالی‌که فیبرهای C مربوط به خستگی، هیجان، و دردهای پراکنده‌اند. مواد شیمیایی گیرنده‌های درد را تحریک می‌کنند یا باعث حساس‌شدن آن‌ها به دیگر محرک‌ها می‌شوند که دردهای معمول را پدیدمی‌آورند (شکل ). مواد درونی در این دسته PGE و برادی‌کینین‌اند که مواد حس درد یا عوامل تولید درد (آلژسیک)اند. تصور می‌شود مواد P در این دسته ناقل پیام‌های درد آزادشده از پایانه‌های عصبی گیرندهٔ دردند. سوختن گیرنده‌های درد در سطحی از محرک‌ها صورت می‌گیرد که پایین‌تر از حدی است که احساس درد شدیدی ایجاد کند. بنابراین، قبل از احساس درد به صورت جسمانی و فضایی سیستم عصبی مرکزی را تحریک می‌کنند.

PGها و سایر حساسیت‌زاهای درد وقتی روی پوست انسان به‌کار روند باعث بروز درد می‌شوند. $PGE_2$ آستانهٔ تحریک گیرنده‌های درد را تا آستانهٔ دیگر محرک‌ها مثل حرارت پایین می‌آورد. به نظر می‌رسد عمل $PGE_2$ روی گیرنده، تحریک آدنیلات سیکلاز و تغییر سطح cAMP باشد که ارتباط مستقیم با افزایش درد دارد. در شکل نتیجهٔ بعضی مشاهدات آورده شده‌است. درد با محرک، ضربه، یا تحریک عصبی که آزادسازی اسیدهای چرب از غشای فسفولیپیدهای غشا را به دنبال دارد تولید می‌شود و باعث تولید $PGE_2$ به‌وسیلهٔ سیستم PG سنتتاز می‌شود. این ترکیبات، در غشای سلولی حل می‌شوند و به گیرنده‌های PGE متصل می‌شوند که باعث تحریک آدنیلات سیکلاز و تولید مقادیر زیادی ازAMP حلقوی می‌شود. اینکه آیا AMP حلقوی واقعاً برای تولید درد یا آزادسازی مواد P لازم است یا نه هنوز مشخص نیست؛ اینکه آیا PGE فقط خواص گیرنده‌های غشایی را که باعث افزایش سوخت‌وساز می‌شوند تغییر می‌دهد؟ مقادیر زیاد AMP حلقوی- اگر وارد سیستم شود- به طریقی درد را ایجاد

می‌کند. اگر درد مزمن باشد، با رهاسازی ACTH از هیپوتالاموس (CRH) و سپس کورتیزول از غدهٔ آدرنال واکنش استرسی نمایان می‌شود. علاوه‌بر ACTH، لیپوتروپین نیز به همین مقدار ترشح می‌شود که باعث تولید انکفالین از β- اندورفین می‌شود. انکفالین مربوط به گیرنده‌های غشای سلولی است که ممکن است در بعضی مواقع با گیرنده‌های PGE رقابت کند یا باعث رابطهٔ ثانویه و مخالف با عملکرد AMP حلقوی شود.

سطح بالای کورتیزول در حال گردش باعث تولید نوعی پلی‌پپتید در بعضی سلول‌ها می‌شود که «لیپوکورتین» نامیده می‌شود و تولید زیاد PGE پروتئین‌ها را به دنبال دارد. این پلی‌پپتید یک بازدارندهٔ فسفولیپاز $A_2$ است. بنابراین، مرحلهٔ اول مانع عمل هدایت درد توسط PGE می‌شود. انتظار می‌رود این عمل یک مرحله پایین‌تر از عمل بی‌حسی انکفالین باشد. به‌علاوه، رابط‌های عصبی خاصی بین هیپوتالاموس و غدهٔ آدرنال وجود دارند که ترشح مقادیر زیاد اپی‌نفرین و انکفالین را کنترل می‌کنند. عملکرد انکفالین فعلاً ناشناخته است اما احتمال دارد به‌طور جانبی اثر مثبتی در خنثی‌سازی درد و استرس داشته باشد.

### ۷.۷.۱۰ اثر بر کلیه

در واکنش به بعضی از محرک‌ها، کاتکولامین‌ها ترشح می‌شوند که ترشح رنین از دستگاه جاکستاگلومارولار[1] کلیه را سبب می‌شوند. رنین محرکی برای تولید آنژیوتنسین II (شکل )، همچنین بالارفتن فشار خون بر اثر تولید زیاد آلدسترون، بازجذب $Na^+$ و اثر فشاری بر عروق است. در واکنش به افزایش فشار، مقدار ترشح $PGA_2$ و $PGE_2$ بالا می‌رود و جریان خون در غدهٔ آدرنال را افزایش می‌دهد.

### ۸.۷.۱۰ سیستم پلاکت‌ها

$PGI_2$ و $TXA_2$ معمولاً واکنش‌های معکوسی را در پلاکت‌ها به‌وجود می‌آورند. $TXA_2$ باعث تجمع پلاکت‌ها می‌شود، درحالی‌که $PGI_2$ برای جلوگیری از تجمع پلاکت‌ها در دیوارهٔ رگ‌های خونی تولید می‌شود. هنوز کاملاً مشخص نیست که $TXA_2$ عامل فعال

1. Juxtaglomarular

در پلاکت‌ها باشد، اما مدارک خوبی برای این ادعا وجود دارد. همچنین، $PGI_2$ باعث شل‌شدن سرخرگ شریانی می‌شود، درحالی‌که $TXA_2$ آن‌ها را منقبض می‌کند، یعنی $PGI_2$ فشار خون را پایین می‌آورد و $TXA_2$ آن را بالا می‌برد. نقش TXها و $PGI_2$ در شکل نشان داده شده است.

جراحت (زخمی‌شدن) و قرارگرفتن کلاژن در دیوارهٔ عروق، منجر به تجمع پلاکت‌ها می‌شود. آراشیدونات از غشای پلاکت‌ها آزاد می‌شود و $TXA_2$ تولید می‌گردد. $TXA_2$ باعث آزادسازی $Ca^{2+}$ از مخازن درون سلولی می‌شود. مقدار زیاد $Ca^{2+}$ مانع عمل آدنیلات سیکلاز می‌گردد، که در حالت طبیعی $PGI_2$ ساخته‌شده در دیوارهٔ رگ‌ها آن را تحریک می‌کند. همچنین، مقدار زیاد $Ca^{2+}$ باعث تحریک پلاکت‌ها برای آزادسازی گرانول‌های پرچگالی غنی از ADP و سروتونین می‌شود. ترکیب ADP با پلاکت‌ها سخت‌شدن سطح و تجمع پلاکت‌ها را به دنبال دارد. اثر ADP بر پلاکت‌ها در شکل دیده می‌شود. مراحل ساخت پلاک هموستاتیک از پلاکت‌ها که طی فرایندهای مرمتی ساخته می‌شود در شکل نشان داده شده است. در شرایط معمول، وقتی محرکی برای نشان‌دادن ترکیبات $TXA_2$ در پلاکت‌ها وجود نداشته باشد، $PGI_2$ در گردش مرتباً باعث بالارفتن سطح AMP حلقوی در پلاکت‌ها می‌شود که از ذخیرهٔ $Ca^{2+}$ در داخل سلول، همچنین از فعالیت فسفولیپاز $A_2$ و سیکلو اکسیژناز ممانعت می‌کند و در انتها موادی را باقی می‌گذارد. این اعمال در شکل نشان داده شده‌است.

## ۸.۱۰ لوکوترین‌ها

کشف‌شده که لوکوترین‌ها در پیشرفت بیماری‌هایی نظیر آسم نقش مهمی دارند. LTها منبع آنافیلاکسین‌های واکنشی آهسته شناخته شده‌اند (SRS یا SRS- A). LTها به شدت به واکنش‌های حساسیتی فوری وابسته‌اند. SRS باعث واکنش‌های انقباضی آرام ماهیچه‌های صاف ریهٔ خوک و انسان در آزمایشگاه می‌شود. SRS-A در بیمار آسمی باعث انقباض بلندمدت نایژه می‌شود و اثر آن به شدت قوی است.

### ۱.۸.۱۰ LT و آسم

آسم کمپلکسی از بیماری‌هاست که بخشی از آن‌ها مربوط به تنگی مجرای هوایی است.

واسطه‌هایی که نقش‌های متفاوتی در این سندرم دارند از ماست‌سل‌های تخصصی در ریه مشتق می‌شوند. این واسطه‌ها هم به‌روش مستقیم بر مجاری هوایی اثر می‌گذارند و هم به‌روش غیرمستقیم و از طریق به‌کارگیری سلول‌های التهابی[1] عمل می‌کنند. بعضی واسطه‌ها در درون ماست‌سل‌ها انجام وظیفه می‌کنند و بعضی دیگر در غشای پلاسما گسترش می‌یابند. گروه دوم، شامل LTهایند که در بیماری آسم نقش بسیار مهمی دارند. در شکل دو گروه از واسطه‌ها خلاصه شده‌است. یکی از مهم‌ترین مواد ترشحی حاصل از ماست‌سل‌ها هیستامین است. از طریق آزمایش مشخص شده، در نتیجهٔ عمل هیستامین روی ماهیچه‌های صاف ریه، مقاومت مجاری هوایی به سرعت افزایش می‌یابد.

از دیگر سلول‌های ترشحی عبارت‌اند از ECFA[2]، و NCF[3]. فهرست کامل آن در شکل آمده است.

نقش مفید آنزیم‌های ترشح شده کاملاً مشخص نشده است. فاکتورهای غشایی از آراشیدونیک اسید ساخته می‌شوند که از اثر فسفولیپاز $A_2$ بر فسفاتیدیل کولین و دیگر فسفولیپیدها پدید می‌آیند. وقتی مادهٔ آلرژی‌زا با IgE در غشای سلول (شکل ) برخورد می‌کند متیل‌ترانسفرازهای غشای سلول فعال می‌شود و فسفاتیدیل اتانول آمین را به فسفاتیدیل کولین تبدیل می‌کند که باعث تغییر در غشا و تغییر در جهت‌گیری فسفولیپیدها و بازشدن ورودی یون‌های کلسیم می‌شود.

بنابراین، کلسیم از فضای خارج سلولی جذب می‌شود. این سری از اتفاقات شبیه سیستم دیگر گیرنده‌هاست. افزایش سطح فسفولیپاز $A_2$ غشایی فعال‌شده با کلسیم باعث آزادسازی آراشیدونیک اسید از فسفولیپید ساختمانی غشایی می‌شود. متابولیسم باواسطهٔ سیکلواکسیژناز آراشیدونیک اسیدها باعث بالارفتن PGها، $PGI_2$ یا TX می‌شود، درحالی‌که وقایع باواسطهٔ لیپواکسیژناز، با استفاده از LT و اسیدهای چرب مونوهیدروکسی عمل می‌کنند. LTها اهمیت خاصی دارند، زیرا فعالیت‌های واکنشی آهستهٔ آنافیلاکسی دارند. پیش‌ساز LT از نوع ۵– هیدروپراکسی ایکوزاتترانوئیک اسید[4] (۵-HPETE) است (شکل

1. Inflommatory
2. Eosinophil Chemotactic Factor of Anaphylaxis
3. Neutrophil Chemotactic Factor of Anaphylaxis
4. Hydroperoxy eicosatetraenoic acid

). LTها شامل یک گروه 5-hydroxy، ۳ اتصال دوگانهٔ کانژوگه و زیرواحدهای قطبی‌اند، نظیر گلوتاتیون (GSH) مثل $LTC_4$ (شکل ). بیشتر LTهای قوی یک پیوند سیس و دو پیوند ترانس دوگانه در بخش triene مولکول خود دارند (C-۷). در بیشتر سیستم‌های آزمایشگاهی که پتانسیل انقباضات ماهیچه‌های صاف نقش دارد مواد فعال به‌صورت $LTD_4 > LTC_4 > LTE_4$ رده‌بندی می‌شوند. LTهای قطبی مخصوصاً $LTB_4$ از جمله فاکتورهای شیمیایی قوی‌اند (شکل ).

دیگر PGها و $TXA_2$ نیز آثاری بر ماهیچه‌های صاف دارند. $PGD_2$، $PGF_{2\alpha}$ و $TXA_2$ اثر انقباضی دارند، ولی $PGE_2$ اثر اتساعی ملایمی دارد. $PGD_2$ و $PGE_2$ و $PGI_2$ اثر نفوذپذیری هیستامین و برادی‌کینین را افزایش می‌دهند. بنابراین وقتی هیستامین اثر انقباضی زودگذر در ماهیچه‌های صاف انسانی را به‌وجود می‌آورد، $LTC_4$ و $LTD_4$ باعث ادامه‌یافتن واکنش می‌شوند که برای بیماران آسمی خطرناک است. بنابراین، انسداد ریه به سه فاز تقسیم می‌شود: فاز انقباضات سریع، فاز دایمی تأخیری، فاز تورم نیمه حاد.

این فازها در مراحل بعد از ترشحات ابتدایی عوامل، از سلول‌های تخصصی در نتیجهٔ واکنش به مواد آلرژی‌زا و IgE یا دیگر محرک‌های غیرایمونولوژیک بروز می‌یابد، نظیر عفونت، ورزش یا فعال‌سازی مکمل‌ها (شکل ). احتمالاً فاز سریع با واسطهٔ هیستامین انجام می‌گیرد. یک مرحله از واکنش‌ها که بیشتر مجزایند بدون‌شک مربوط به LTهاست. مرحلهٔ تأخیری ممکن است مربوط به بازفعال‌سازی ماست‌سل‌ها باشد. احتمالاً LTها در واکنش‌های این مرحله نقش مهمی دارند که باعث ادامه‌یافتن انقباضات ماهیچه‌های صاف ریه می‌شود. این واکنش‌ها را گلوکوکورتیکوئیدها که مانع آزادی آراشیدونیک اسید می‌شوند مهار می‌کنند. این عمل مهارکنندگی با سنتزیک پپتید متوقف‌کنندهٔ فسفولیپاز $A_2$ صورت می‌گیرد (شکل ). این عمل شبیه واکنش‌های پروستاگلاندین‌های القاکنندهٔ درد است. آسم مقاوم به کورتیکواستروئیدها مشکلی جدی است که احتمالاً LTها در آن نقش مؤثری دارند.

# فصل ۱۱
# هورمون‌های تیموس

## ۱.۱۱ مقدمه

**الف) پیش‌زمینه**. بدیهی است غدهٔ تیموس و پلی‌پپتیدهای متنوعی که در سلول‌های تیموسی تولید می‌شوند در عملکردهای سیستم ایمنی نقش هورمونی دارند. تعدادی از فاکتورهای حاصل از سلول‌های مشتق از تیموس برای به کارانداختن یک سطح یا حالت دیگر در رشد و تولید آنتی‌بادی در سلول‌های تولیدکنندهٔ آنتی‌بادی ظاهر می‌شوند. به‌دلیل تعداد بسیار زیاد این فاکتورها، بعضی از آن‌ها به اختصار بررسی می‌شوند. تیموس که مهم‌ترین مرکز تعدیل و تنظیم فعالیت‌های سیستم ایمنی است، ممکن است اجزایی را تولید کند که ترشح هورمون‌های دیگر غده‌ها را تنظیم کنند. رهاشدن پرولاکتین از لاکتوتروف‌های هیپوفیز قدامی از این جمله است. البته اگر تیموس هورمون‌هایی را تولید کند که ترشح هورمون‌های هیپوفیز قدامی را تنظیم کنند، ممکن است تنظیم بازخوردی (فیدبکی) پدیدآید. برای مثال، افزایش قطعی پرولاکتین در شرایط استرس‌زا توجیه‌پذیر می‌شود. مبحث مهم دیگر نیز عبارت است از دانستن اینکه آیا وظایف تنظیمی پپتیدهای تیموسی روی دیگر سلول‌های تولیدکنندهٔ هورمون نیز مانند موادی است که در سیستم ایمنی فعال‌اند؟

**ب) سیستم ایمنی**. تقریباً $۱۰^{۶}$–$۱۰^{۸}$ آنتی‌بادی اختصاصی وجود دارد که به ساختمان‌های مختلف آنتی‌بادی (اپی‌توپ‌ها) مربوط می‌شوند، و با مولکول آنتی‌ژنتیک ویژه اندرکنش‌اند و تنها قسمت کوچکی از سلول‌های تولیدکنندهٔ آنتی‌بادی (۰٫۱٪>) را فعال می‌کنند. سلول‌های B پیش‌سازهای پلاسماهای تولیدکنندهٔ آنتی‌بادی و سلول‌های T سلول‌های مشتق‌شده از تیموس‌اند که تعدادی از مواد محرک سلول‌های B را تولید می‌کنند. توانایی سلول B در تولید آنتی‌بادی‌ها متکی بر تعدادی از فاکتورهای تحریکی، و جابه‌جایی‌های عناصر ژنتیکی متنوع ساختمان ایمونوگلوبولین است که مبحث مهمی در ژنتیک مولکولی است. فعالیت‌های تحریکی مشتق‌شده از سلول‌های تیموس

(سلول‌های T) نشان می‌دهند که سلول‌های T کمک‌کننده‌اند (شکل ۱,۱۱).

شکل ۱۱.۱

تیموس شامل لنفوسیت‌های T است که فاکتورهایی را برای تنظیم بیان ایمونوگلوبولین‌ها با لنفوسیت‌های B تولید می‌کنند. سلول‌های T از تیموس و سلول‌های B از مغز قرمز استخوان وارد جریان خون می‌شوند. همچنین، سلول‌های فاگوستیک‌کننده نیز در سیستم ایمنی درگیرند (شکل ).

[DU] Comment [۱]:

وقتی آنتی‌ژن (مادهٔ خارجی) داخل ارگانیسم می‌شود، سلول‌های B، ایمونوگلوبولین‌ها را با عمل سلول T کمکی تولید می‌کنند. آنتی‌بادی‌ها در سطح سلول‌های T با ویژگی مشابه آنچه سلول‌های B فعال و متصل‌شده با آنتی‌ژن تولید می‌کنند حضور پیدا می‌کنند، و این کمپلکس ممکن است به یک ماکروفاژ انتقال داده شود که آنتی‌ژن را هضم و خراب کند (شکل ). فاکتورهای شرکت‌کننده با سلول‌های T کمک‌کننده ممکن است تولید آنتی‌بادی را تحریک کنند. در این فصل یکی از خانواده‌های هورمون‌های پپتیدی که ممکن است باعث تکثیر و بلوغ پیش‌ساز لنفوسیت‌ها در سلول‌های مناسب از لحاظ ایمونولوژیکی شود مطرح می‌شود.

[DU] Comment [۲]:

## ۲,۱۱ ارتباطات مورفولوژیکی و آناتومیکی

[DU] Comment [۳]:

آناتومی و بافت‌شناسی غدهٔ تیموس در شکل به تصویر کشیده شده است. همان‌طور که در شکل می‌بینید، این غده در بالای قلب قرار دارد و در موقع تولد خیلی بزرگ‌تر از حالت بلوغ است. تصور می‌شود تحلیل غده با افزایش سن و حالت بلوغ در نتیجهٔ افزایش عمل بخش کورتکس آدرنال باشد که سطح بالای هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی را به همراه دارد.

## ۳.۱۱ بیولوژی سلولی

به طور کلی، سیستم ایمنی از دو بخش مشهود تشکیل شده است: سلولی، و ایمنی

هیومورال. هردو به پروتئین‌های خارجی یا آنتی‌ژن‌های دیگر پاسخ می‌دهند. بخش گاماگلوبین آنتی‌بادی‌های پلاسما، سازوکار هیومورال دارند.

درحالی‌که ایمنی سلولی مربوط به محصولات لنفوسیت‌هاست (لنفوکائین‌ها، برای مثال اینترلوکین‌ها)، سازوکار هیومورال بدن را در مقابل عفونت‌های باکتریایی محافظت می‌کند. ایمنی سلولی تولید واکنش‌های آلرژیک تأخیری و پس‌زدن بافت‌های خارجی پیوندیافته یا سلول‌های توموری را برعهده دارد. همچنین، عفونت ناشی از ویروس‌ها، قارچ‌ها، و بعضی باکتری‌ها را خنثی می‌کند. به‌طور کلی، رشد این سیستم با حرکت سلول‌های پیش‌ساز به طرف کیسهٔ زرده آغاز می‌شود تا مسیر تکاملی خود را در جنین در حال رشد طی کند. این جمعیت سلولی، با تحریک هورمون‌های تیموس، به سمت لنفوسیت‌های T مسئول ایمنی سلولی پیش می‌روند.

## ۴.۱۱ شیمی و بیوشیمی

حداقل ۶ پپتید تیموسی وجود دارند که تیموزین نام دارند (جدول ۱.۱۱). وزن مولکولی این پپتیدهای اسیدی حدود ۵۰۰–۱۳۰۰۰ است. این هورمون‌ها در غدهٔ تیموس تولید می‌شوند. از آنجا که تیموس در فرایند تنظیم ایمنی شرکت می‌کند، بر رشد سیستم تیمیک وابسته به سیستم لنفوتیدی اثر دارد. بین پپتیدهای جداشده از تیموس، تیموزین $\alpha_1$، تیموزین $\beta_4$، و پلی‌پپتید $B_1$ کاملاً شناسایی شده‌اند. ترادف اولیهٔ تیموپویین II، و فاکتور سریک تیموسی[1] را در شکل و پروتیموزین $\alpha$ را درشکل B مشاهده می‌کنید. تیموزین‌ها پاسخ‌های ایمونولوژیکی را در شرایط آزمایشگاهی و طبیعی تعدیل می‌کنند. همچنین، تمایز لنفوسیت‌های وابسته به تیموس را تنظیم می‌کنند. پلی‌پپتید $\beta_1$ با یوبی‌کوئیتین همولوگ است و ۷۴ آمینواسید انتهای آمینی آن یک پروتئین کروموزومی غیرهیستونی است که شبیه هیستون است. ترادف اولیهٔ یوبی‌کوئیتین را در شکل مشاهده می‌کنید. یوبی‌کوئیتین را پلی‌پپتید تیموسی می‌دانستند، ولی خیلی زود مشخص شد در بسیاری از بافت‌ها حضور دارد و به همین دلیل یوبی‌کوئیتین نام گرفت. اگرچه اغلب این پروتئین در کروماتین جفت شده با

Comment [DU۴]:

Comment [DU۵]:

Comment [DU۶]:

Comment [DU۷]:

1. facteur thymique serique

هیستون‌ها وجود دارد، ولی وظیفهٔ آن دقیقاً مشخص نیست.

در موارد دیگر مشخص شده یوبی‌کوئیتین، پلی‌پپتید مقاوم به حرارت است و ممکن است معرف سیستم پروتئولیتیک باشد که در شکستن پروتئین سلولی نقش محوری دارد. با توجه به این یافته‌ها، یوبی‌کوئیتین هورمون تیموسی محسوب نمی‌شود.

### ۲.۴.۱۱ تیموزین $\alpha_1$

تیموزین $\alpha_1$ پلی‌پپتید اولیه و جداشده از اجزای به‌دست‌آمده از تیموس گاوی است، که در فرایند ایمنی سلول T خیلی فعال است و در بیان نهایی داکسی نوکلئوتیدیل ترانسفراز نقش دارد. آمینواسیدهای انتهای آمینی آن با گروه استیل بلوکه می‌شوند. بررسی شکل هیچ تشابهی را با دیگر هورمون‌ها و فاکتورهای اختصاصی نشان نمی‌دهد.

طبق نظریهٔ گلداشتاین که آنالیز رایانه‌ای ترادف‌های دیگر پروتئین‌ها را رهبری کرده‌است، هیچ شباهت شناخته‌شده‌ای بین آن‌ها با هیچ یک از ترادف‌های اولیهٔ تیموزین $\alpha_1$ وجود ندارد. پروتیموزین $\alpha$ هورمونی تیموسی طراحی و ساخته شده است و این نشان‌دهندهٔ این است که تیموزین $\alpha_1$ ممکن است قطعه‌ای پروتئولیزشده باشد (شکل ).

همان‌طور که در شکل نشان داده شده، چهار پپتید تیموسی شناخته‌شده مشخص می‌شوند که شباهت ترادف غیرمرتبط‌اند. تعدد پپتیدهای تولیدشده در همان بافت با ساختمان‌های شیمیایی متفاوت این احتمال را پیش می‌آورد که اگرچه در بعضی فعالیت‌ها مشترک‌اند، اما ممکن است در تنظیم سیستم ایمنی وظایف بسیار اختصاصی برعهده داشته‌باشند. بنابراین، احتمالاً یا خصوصیت پروتئین‌های مشابه هنوز تعیین نشده، یا کدهای ژنتیکی این پروتئین در دیگر پروتئین‌ها ترادف مشابهی را کد نمی‌کند. به‌طور جالب توجهی تشابهات محدودی را با زنجیرهٔ تروپومیوزین $\alpha$ بافت اسکلتی خرگوش، پروتئین Lv از زیرواحد ۵۰S ریبوزومی از E.coli، تروپونین I عضلهٔ اسکلتی خرگوش و با پروترومبین گاوی نشان می‌دهد. ترادف‌های آن در شکل نشان داده شده است. تیموزین $\alpha_1$ به‌صورت شیمیایی سنتز شده و به‌طور یکسان با مواد بیولوژیکی فعال می‌شود. در آفت گندم با به‌کارگیری آنتی‌سرم با این پروتئین mRNA

[DU Comment ۸]: 

[DU Comment ۹]: 

[DU Comment ۱۰]: 

[DU Comment ۱۱]: 

تیموزین $\alpha_1$ ترجمه شده است. این نتایج پیشنهاد می‌کنند پپتیدی با وزن مولکولی بزرگ‌تر از ۱۶۰۰۰، محصول ترجمهٔ اولیه است که نتیجتاً به هورمون دست‌نخورده (وزن مولکولی ۳۱۰۸) تجزیه می‌شود. الیگونوکلئوتید کدکنندهٔ تیموزین $\alpha_1$ سنتزشده، به یک پلاسمید منتقل و در E.coli تکثیر می‌شود (شکل ).

Comment [DU۱۲]:

### ۳.۴.۱۱ تیموزین $\beta_4$

وزن مولکولی تیموزین $\beta_4$ ۴۹۸۲ است و باقیماندهٔ آمینواسیدی انتهای آمینی آن نیز با گروه اسیل بلوکه شده است (شکل ). این پروتئین بیان داکسی نوکلئوتیدیل ترانسفراز انتهایی را در سلول‌های مغز استخوان موش در شرایط طبیعی مهار می‌کند. تیموزین $\beta_4$ همچنین روی سلول‌های بنیادی لنفوئیدی عمل می‌کند و در فرایند پیش‌بلوغ لنفوسیت‌های وابستهٔ به تیموس شرکت می‌کند.

Comment [DU۱۳]:

ترادف اولیهٔ تیموزین $\beta_4$ نیز مانند تیموزین $\alpha_1$، هیچ شباهتی با ترادف‌های سایر پروتئین‌های شناخته شده نشان نمی‌دهد. البته در اینجا ترادف داخلی مضاعف وجود دارد (شکل ۱۰–۱۷). اگرچه تیموزین $\beta_4$ را می‌توان هورمون مجزای تیموس دانست، این پروتئین در بافت‌های زیادی ظاهر می‌شود.

Comment [DU۱۴]:

هیچ پپتید pro یا prepro به عنوان پیش‌ساز آن تشکیل نمی‌شود و در بافت‌های پستانداران معمولاً با یک پپتید مرتبط – تیموزین $\beta_1$. (آزمایشگاه هورکر) – همراه می‌شود. هورکر استنتاج می‌کند که تیموزین $\beta_4$ و $\beta_1$. هورمون‌های پپتیدی ترشحی نیستند.

تیموزین $\beta_3$ پپتیدی دیگر و کاملاً مرتبط با تیموزین $\beta_1$ است، اما در انتهای کربوکسیل با آن متفاوت می‌شود و وزن مولکولی ۶۵۰۰ دارد. ممکن است تیموزین $\beta_3$ قطعه‌ای پروتئولیتیک از تیموزین $\beta_4$ باشد.

## ۵.۱۱ اعمال مولکولی و بیولوژیکی

درحالی‌که پپتیدهای تیموزین در عمل زودهنگام و طی حالت پروتیموسیت ظاهر می‌شوند، تیموزین $\alpha_1$ یا پروتیموزین $\alpha$ در مراحل اولیه، همچنین در مراحل پایانی بلوغ تیموسیت عمل می‌کند.

با استفاده از شیوه‌های میکروسکوپی ایمونوفلورسانس مشخص شده است تیموزین $\alpha_1$ در سلول‌های اپی‌تلیال مدولای تیموس و در پوشش سلولی سطح کورتکس قرار دارد، درحالی‌که به همان شکل $\beta_4$ و $\beta_3$ در پوشش سلولی سطح کورتیکال مشخص شده‌اند. این یافته‌ها با توانایی شناخته‌شدهٔ $\beta_3$ در القای داکسی نوکلئوتیدترانسفراز انتهایی و با این علم که سلول‌های دارای این آنزیم بیشتر در کورتکس تیموسی‌اند مطابقت دارد. از سوی دیگر، مدولای تیموس، داکسی نوکلئوتیدترانسفراز ندارد و عمل تیموزین $\alpha_1$ سرکوب‌کردن بیان این آنزیم است.

پژوهش‌های اخیر به سیستم‌های نوروآندوکرین و آتونومی در تعدیل سیستم ایمنی اشاره دارند. به‌نظر می‌رسد تیموس در تنظیم سیستم عصبی مرکزی سیستم ایمنی نقش تکمیلگر دارد.

Comment [DU۱۵]: شکل

شکل به‌صورت خلاصه اندرکنش‌های بین سیستم عصبی مرکزی و تیموس نوروآندوکرین را بیان می‌کند. ظاهراً گیرنده‌های کولینرژیک روی سطح سلول‌های اپی‌تلیال تولیدکنندهٔ تیموزین واقع می‌شوند. گیرنده‌های کولینرژیک و $\beta$-آدرنرژیک روی سطح لمفوسیت‌های T ظاهر می‌شوند. میزان قابل ملاحظه‌ای از گاماآمینوبوتیریک اسید که انتقال‌دهندهٔ عصبی (نوروترانسمیتر) است در تیموس مشاهده شده است. علاوه بر تنظیم عصبی، امروزه هورمون‌های متنوعی تولید تیموزین را تنظیم می‌کنند. هورمون رشد سطوح تیموزین $\alpha_1$ را افزایش می‌دهد. TSH نیز ممکن است تأثیر داشته باشد. نقش گلوکوکورتیکوئیدها بر تیموس به خوبی شناخته شده و ممکن است اندرکنش‌های ویژه‌ای بین گلوکوکورتیکوئیدها و تولید تیموزین وجود داشته‌باشد.

Comment [DU۱۶]: شکل

تیموزین باعث تحریک میزان cGMP تیموسیت (شکل )، همچنین باعث جریان کلسیم به داخل سلول می‌شود. افزایش در مقدار cGMP وابسته به کلسیم است. ظاهراً تیموزین سطوح cAMP را تحریک نمی‌کند. هنوز مشخص نشده که چگونه کلسیم در این سیستم عمل می‌کند و اینکه آیا پروتئین کالمودولین متصل به کلسیم واقعاً درگیر است. ممکن است، در مراحل ابتدایی افزایش تیموسیت، مقدار cAMP بر اثر تیموزین افزایش یابد و cGMP و کلسیم در مراحل بعدی تمایز درگیر شوند.

## ۶.۱۱ جنبه‌های بالینی

ظاهراً درگیری تیموزین در سیستم ایمنی آن را عامل قطعی بیماری‌های نقص ایمنی و در انواع سرطان‌ها مطرح می‌کند. اخیراً مطالعات بالینی نشان داده‌اند بیماران مبتلا به بیماری‌های نقص ایمنی که با تیموزین درمان شده‌اند، حیات طولانی‌تری داشته‌اند.